



RESUMEN

“DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIHELMINTICO DE *Artemisia absinthium* L (AJENJO)”.

Artemisia absinthium L (ajenjo) como planta medicinal es utilizada desde la antigüedad y entre los efectos farmacológicos más reconocidos por la población se encuentran el adelgazante y digestivo, siendo desconocido su efecto antihelmíntico. Por tal motivo fue propósito del presente trabajo evaluar el efecto antihelmíntico de un extracto alcohólico de esta planta.

El análisis fitoquímico de la droga dio como resultado respuestas positivas a los siguientes metabolitos: aceites esenciales, alcaloides, leucoantocianinas, flavonoides, compuestos fenólicos, triterpenos y/o esteroides, y principios amargos.

La cromatografía en capa fina, detectó la presencia de **absintina**, con un Rf de **0,375**. Lo que confirma la identidad de la planta empleada, *Artemisia absinthium* L.

El bioensayo para la determinación de la DL50 mediante el método de *Artemia salina* mostró que *Artemisia absinthium* L presenta una DL50 de **4641.59ppm**; correspondiendo a una toxicidad nula.

Para evaluar la actividad antihelmíntica *in vitro*, se empleó el modelo biológico Lombriz terrestre del género rojo California y las dosis valoradas fueron 0,25; 0,5; 1 and 2 % (g/dL). Se formó



además un grupo control negativo (agua destilada) y seis grupos control positivo (Solución de piperazina al 4, 10 y 20 %; y soluciones de albendazol al 0.5, 1 y 2%). La evaluación se realizó de forma continua durante 4 horas. La variable medida fue el tiempo de supervivencia en minutos. Los resultados mostraron que el extracto alcohólico de las hojas de *Artemisia absinthium* L posee una potente acción antihelmíntica a las dosis evaluadas. Incluyendo la dosis mínima empleada, 0.25%, todos ellos fueron más potentes que las drogas de referencia usados (piperazina al 20% y albendazol al 2%). El nivel de significancia establecido fue de 0.05. Las Soluciones de piperazina y albendazol mostraron un efecto dosis-dependiente.

PALABRAS CLAVE:

- ✚ Ajenjo.
- ✚ Actividad Antihelmíntica.
- ✚ Artemisia absinthium
- ✚ Eisenia foétida.
- ✚ Artemia salina.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	16
-------------------	----

CAPITULO I

1. HELMINTOS.....	21
1.1 ENFERMEDADES CAUSADAS POR HELMINTOS.....	23
1.1.1 CONSIDERACIONES GENERALES.....	23
1.1.2 Agentes.....	23
1.1.3 Mecanismos de transmisión.....	23
1.1.4 Aspectos clínicos.	24
1.1.5 Diagnóstico.....	27
1.2 CONSIDERACIONES PARTICULARES.....	28
1.2.1 Helmintiasis causadas por nemátodos.....	28
1.2.1.1 Oxiuriasis.....	28
1.2.1.2 Ascariasis.....	30
1.2.1.3 Tricocefalosis.....	33
1.2.1.4 Estrongiloidosis.....	34
1.2.1.5 Uncinariosis.....	36
1.2.1.6 Filariosis.....	37
1.2.1.7 Triquinosis.....	38
1.2.2 Helmintiasis causadas por Platelmintos.....	39
1.3.2 Parasitosis Intestinales por Trematodos.....	39
1.3.2.1 Cestodos.....	40
1.3.2.1.1 Teniasis por <i>Taenia solium</i> y <i>Taenia saginata</i>	42



1.3.2.1.2 Himenolepiosis y Dipylidiosis.....	43
1.3.2.1.2.1 Hymenolepis nana.....	43
1.3.2.1.2.2 Hymenolepis diminuta.....	43
1.3.2.1.2.3 Dipylidium caninum.....	44
1.3.2.2 Difilobotriosis.....	44
1.4 PREVENCIÓN Y CONTROL.....	44
1.5 TRATAMIENTO.	46
1.5.1 INTRODUCCIÓN.....	46
1.5.2 Objetivos del tratamiento.....	49
1.5.3 Benzimidazoles.	49
1.5.3.1 Farmacocinética.....	50
1.5.3.2 Toxicidad.....	50
1.5.3.3 Espectro.....	50
1.5.4 PIPERAZINA.....	51
1.5.4.1 Farmacocinética.....	51
1.5.4.2 Toxicidad.....	51
1.5.4.3 Espectro.....	52
1.5.5 TETRAHIDROPIRIMIDINAS: PAMOATO DE OXANTEL/PIRANTEL.....	52
1.5.5.1 Farmacocinética.....	52
1.5.5.2 Toxicidad.....	52
1.5.5.3 Espectro.....	53
1.5.6 PRAZIQUANTEL.....	53
1.5.6.1 Farmacocinética.....	53



1.5.6.2 Toxicidad.....	54
1.5.6.3 Espectro.....	54
1.6 QUIMIOTERAPIA DE LAS HELMINTIASIS.....	54
1.6.1 Características del antihelmíntico ideal.....	54
1.6.2 Principales mecanismos de acción de las drogas antihelmínticas.....	55
1.6.2.1 Inhibidores de la función microtubular.....	55
1.6.2.2 Inhibidores de la función neuromuscular.....	56
1.6.3 ALBENDAZOL.....	57
1.6.3.1 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.....	57
1.6.3.1.1 Mecanismo de acción.....	57
1.6.3.1.2 Propiedades farmacocinéticas.....	58
1.6.3.2 TOXICIDAD.....	59
1.6.3.3 INDICACIONES TERAPÉUTICAS.....	59
1.6.3.4 POSOLOGIA.....	59
1.6.3.5 CONTRAINDICACIONES.....	60
1.6.3.6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.....	61
1.6.3.7 INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS.....	62
1.6.3.8 REACCIONES ADVERSAS.....	63
1.6.4 PIPERAZINA.....	63
1.6.4.1 DESCRIPCIÓN.....	63



1.6.4.2 Relaciones entre la estructura química y acción farmacológica.....	64
1.6.4.3 FARMACODINAMIA.....	65
1.6.4.3.1 Acción antihelmíntica de la piperazina.....	65
1.6.4.3.2 Acción sobre el organismo.....	66
1.6.4.4 FARMACOCINÉTICA.....	66
1.6.4.5 TOXICIDAD.....	66
1.6.4.6 CONTRAINDICACIONES.....	66
1.6.4.7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS..	66
1.6.4.8 POSOLOGÍA.....	67
1.7 Artemisia absinthium L (AJENJO).....	67
1.7.1 HISTORIA.....	67
1.7.2 DATOS DE LA PLANTA.....	69
1.7.2.1 NOMBRES COMUNES.....	69
1.7.2.2 NOMBRE CIENTÍFICO.....	69
1.7.2.3 CLASIFICACIÓN CIENTÍFICA.....	69
1.7.3 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA.....	70
1.7.4 CARACTERÍSTICAS BOTÁNICAS.....	70
1.7.5 HABITAT.....	71
1.7.6 PARTES UTILIZADAS.....	71
1.7.7 COMPOSICIÓN.....	72
1.7.8 USO HISTÓRICO O TRADICIONAL.....	74
1.7.9 PROPIEDADES TERAPÉUTICAS.....	75
1.7.10 CONTRAINDICACIONES.....	76



1.7.11 PRECAUCIONES.....	77
1.7.12 EFECTOS SECUNDARIOS.....	78
1.7.13 INTERACCIONES.....	78
1.7.14 POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.....	78
1.7.15 PREPARACIÓN.....	78
1.7.15.1 Infusión diurética, digestiva y emenagoga.....	79
1.7.15.2 Tintura tónica y digestiva.....	79
1.7.15.3 Maceración.....	80
1.7.15.4 Cataplasma.....	80
1.7.15.5 Insecticida.....	80
1.7.16 USO CULINARIO.....	80
1.8 <i>Eisenia Foetida</i> (Lombriz Roja Californiana).....	81
1.8.1 CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA.....	81
1.8.2 GENERALIDADES.....	81
1.8.3 MORFOLOGÍA.....	82
1.8.3.1 Anatomía Externa.....	82
1.8.3.2 Anatomía Interna.....	83
1.8.3.2.1 Sistema Digestivo.....	85
1.8.3.2.2 Sistema Nervioso.....	86
1.8.3.2.3 Aparato Circulatorio.....	87
1.8.3.2.4 Sistema Respiratorio.....	88



1.8.3.2.5 Sistema Excretor.....	88
1.8.3.2.6 Sistema Reproductor.....	89
1.8.4 LOCOMOCION.....	89
1.8.5 HABITAT.....	90
1.8.5.1 Humedad y aireación.....	91
1.8.5.2 Temperatura.....	92
1.8.5.3 Luz.....	92
1.8.5.4 pH.....	93

CAPITULO II

2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	94
2.1 MATERIALES.....	94
2.2 REACTIVOS.....	94
2.3 TÉCNICAS.....	97
2.3.1 RECOLECCIÓN Y SELECCIÓN MATERIAL	
VEGETAL.....	97
2.3.2 SECADO.....	97
2.3.2.1 MÉTODOS DE SECADO.....	97
2.3.2.2 MÉTODO NATURAL.....	97
2.3.2.2.1 Desección al aire libre.....	98
2.3.2.3 MÉTODO ARTIFICIAL.....	98
2.3.2.3.1 Túnel de secado.....	99
2.3.3 PULVERIZADO Y TAMIZADO.....	99
2.3.4 DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE HUMEDAD –	
Norma INEN (en estudio).....	99



2.3.4.1 MÉTODO GRAVIMÉTRICO.....	99
2.3.4.2 Procedimiento.....	99
2.3.4.3 Cálculos.....	100
2.3.4.4 Informe de resultados.....	100
2.3.5 DETERMINACION DE ACEITES ESENCIALES EN PLANTA FRESCA.....	100
2.3.6 PREPARACIÓN DEL EXTRACTO ALCOHÓLICO.....	101
2.3.7 MARCHA FITOQUIMICA.....	101
2.3.7.1 ENSAYOS SOBRE LAS FRACCIONES “A”-“E”	
2.3.7.1.1 ENSAYO DE LA NINHIDRINA PARA AMINOACIDOS (AA).....	103
2.3.7.1.2 ENSAYO DE SHINODA PARA FLAVONOIDES Y OTRAS SUSTANCIAS CON EL NUCLEO G- BENZOPIRONA (FL).....	103
2.3.7.1.3 ENSAYO DE ROSENHEIM PARA LEUCOANTOCIANIDINAS (LE).....	103
2.3.7.1.4 ENSAYO DEL TRICLORURO FÉRRICO PARA COMPUESTOS CON HIDROXILOS FENÓLICOS (CF).....	104
2.3.7.1.5 ENSAYO DE LA GELATINA-SAL PARA TANINOS (TA).....	104
2.3.7.1.6 ENSAYO DE LIEBERMANN-BURCHARD PARA TRITERPENOIDES Y/O ESTEROIDES CON GRUPOS DIENO CONJUGADOS REALES O POTENCIALES (TE).....	105
2.3.7.1.7 ENSAYO DE BORNGTRAGER PARA QUINONAS	



(QU).....	105
2.3.7.1.8 ENSAYO DE KEDDE PARA GLICÓSIDOS CARDIOTÓNICOS (CA).....	106
2.3.7.1.9 ENSAYOS PARA ALCALOIDES (AL).....	106
2.3.7.1.9.1 DRAGENDORF.....	106
2.3.7.1.9.2 MAYER.....	106
2.3.7.1.9.3 WAGNER.....	107
2.3.7.1.9.4 ENSAYO CON SOLUCIÓN DE ÁCIDO FOSFOWOLFRÁMICO.....	107
2.3.7.1.9.5 ENSAYO CON SOLUCIÓN DE ÁCIDO FOSFOMOLÍBDICO.....	107
2.3.7.1.9.6 ENSAYO CON SOLUCIÓN DE ÁCIDO PICRICO.....	108
2.3.7.1.9.7 ENSAYO CON EL REACTIVO DE MARMÉ.....	108
2.3.7.1.10 DETERMINACIÓN DE PRINCIPIOS AMARGOS.....	108
2.3.8 RECONOCIMIENTO POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DE <i>Artemisia absinthium</i> L. (AJENJO).....	109
2.3.8.1 Fundamento.....	109
2.3.8.2 Preparación de la placa cromatográfica.....	110
2.3.8.3 Aplicación de la muestra.....	110
2.3.8.4 Desarrollo de la placa.....	110



2.3.8.5 Detección o visualización.....	110
2.3.9 DETERMINACIÓN DE LA DL50.....	111
2.3.9.1 BIOENSAYO DE TOXICIDAD EN <i>Artemia salina</i>..	111
2.3.9.1.1 Introducción.....	111
2.3.9.1.2 Fundamento.....	112
2.3.9.1.3 Metodología.....	112
2.3.9.2 DETERMINACIÓN DE LA DOSIS LETAL MEDIA	
(DL50).....	114
2.3.10 PREPARACIÓN DE LA TINTURA DE AJENJO AL 10%..	115
2.3.11 EVALUACIÓN <i>IN VITRO</i> DE LA ACTIVIDAD	
ANTHELMÍNTICA.....	116

CAPITULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	119
3.1 CARACTERIZACIÓN DE LA DROGA.....	119
3.1.1 Análisis macroscópico.....	119
3.2 MARCHA FITOQUÍMICA.....	120
3.3 RECONOCIMIENTO POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA	
FINA DE <i>Artemisia absinthium</i> L. (AJENJO).....	123
3.3 DETERMINACIÓN DE LA DL50.....	124
3.3.1 BIOENSAYO DE TOXICIDAD EN <i>Artemia</i>	
<i>salina</i>	124
3.4 EVALUACIÓN <i>IN VITRO</i> DE LA ACTIVIDAD	
ANTHELMÍNTICA.....	126



3.4.1 CONTROL NEGATIVO.....	126
3.4.2 CONTROLES POSITIVOS.....	127
3.4.2.1 ALBENDAZOL.....	127
3.4.2.2 PIPERAZINA.....	129
3.4.2.3 AJENJO.....	131
3.5 ESTUDIO ESTADÍSTICO COMPARATIVO.....	133
CONCLUSIONES.....	136
RECOMENDACIONES.....	87
 BIBLIOGRAFÍA	
 ANEXOS	



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD ANTIHELMINTICO DE
Artemisia absinthium L (AJENJO)”.**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE
BIOQUÍMICO-FARMACEÚTICO**

AUTORAS:

**FANY GONZÁLEZ ZHINDÓN
VERÓNICA TRELLES MARTÍNEZ**

DIRECTOR:

DR. FAUSTO ZARUMA T.

ASESORA:

**DRA. ADELINA ASTUDILLO
DRA. CARMEN LUCÍA LÓPEZ**

**CUENCA-ECUADOR
2007**



DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo a Dios, quien nos guió durante toda nuestra vida.

A nuestros padres y hermanos, quienes nos apoyaron incondicionalmente para cumplir uno de nuestros sueños: **SER BIOQUÍMICAS FARMACÉUTICAS**

Al Doctor Fausto Zaruma Torres, quien supo guiarnos durante el desarrollo de este trabajo, siendo no solo nuestro director de tesis sino también un amigo incomparable.



AGRADECIMIENTO

A Dios por habernos dado siempre salud y fortaleza para culminar exitosamente nuestra carrera universitaria, y por haber puesto en nuestro camino a personas muy valiosas que siempre estuvieron prestas a brindarnos ayuda y apoyo sin esperar recompensa alguna.

A nuestros padres y hermanos, por apoyarnos no solo económica sino también espiritualmente.

Al Doctor Fausto Zaruma Torres, por compartir abiertamente sus conocimientos y por haber puesto su entera confianza en nosotras.

A la Doctora Adelina Astudillo, quien nos facilitó el uso del laboratorio de Farmacognosia además de ser una guía en la realización del presente trabajo.

A la Doctora Carmen Lucía López, quien supo asesorarnos y facilitarnos material y reactivos.

Al Doctor Jaime Ulloa por estar siempre presto a darnos una mano.

A la Ingeniera Doris Minchala, por habernos facilitado la planta estudiada y las lombrices empleadas; sin las cuales no podríamos haber llevado a cabo nuestro trabajo.

Al Biólogo Danilo Minga, quien nos ayudó a confirmar la especie de la planta estudiada.

A todos nuestros profesores, quienes nos prepararon tanto profesional como humanamente.

A nuestros compañeros con quienes compartimos buenos y malos momentos durante nuestra vida universitaria.



INTRODUCCION

Las plantas constituyen un recurso valioso en los sistemas de salud de los países en desarrollo. No existen datos precisos para evaluar la extensión del uso global de plantas medicinales.

“La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado que más del 80% de la población mundial las utiliza, como medicina alternativa para satisfacer sus necesidades de atención primaria de salud a través del uso de extractos de plantas o sus principios activos.”¹

El Ecuador cuenta con centenares de plantas medicinales, que nuestros pueblos aborígenes utilizan con fines curativos. Durante siglos, estas plantas han sido empleadas en forma empírica y en la actualidad han llamado la atención de los investigadores a fin de descubrir los posibles principios activos que justifiquen los usos terapéuticos.

Si bien la flora del Ecuador ha sido estudiada desde hace tiempo, la investigación fitoquímica es más bien escasa.

Estas plantas también tienen importantes aplicaciones en la medicina moderna. Entre otras, son fuente directa de agentes

¹ I. BERMUDEZ, Alexis. II. MIRANDA, María. III. VELAZQUEZ, Dilia. *La investigación etnobotánica sobre plantas medicinales: una revisión de sus objetivos y enfoques actuales*. 2005. URL disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1373833> (fecha de acceso 15 de abril de 2007)



terapéuticos, se emplean como materia prima para la fabricación de medicamentos semi-sintéticos más complejos, la estructura química de sus principios activos puede servir de modelo para la elaboración de drogas sintéticas y tales principios se pueden utilizar como marcadores taxonómicos en la búsqueda de nuevos medicamentos.

Por su recolección relativamente fácil y su importancia para el desarrollo sustentable, las plantas superiores ocupan un lugar destacado entre las fuentes renovables de productos naturales. El reino vegetal es un enorme reservorio de sustancias, la mayoría de las cuales esperan ser descubiertas ya que se estima que hasta ahora menos del 10% de las especies vegetales han sido estudiadas exhaustivamente. La mayoría de los compuestos vegetales con actividad biológica provienen de los denominados inicialmente *metabolitos secundarios*, y más recientemente, *productos del metabolismo especial* de las plantas. Estas sustancias se han ido desarrollando en el curso de trescientos millones de años de evolución, como respuesta defensiva frente a patógenos y predadores a través de mecanismos cuyos detalles en muchos casos todavía se desconocen.

Por otra parte, no existe suficiente información sobre la abundancia y distribución de las plantas medicinales y, menos aún, sobre los efectos de su extracción en las poblaciones naturales. Por lo tanto, es necesario evitar la pérdida definitiva del conocimiento tradicional sobre plantas medicinales, no solo para preservar esta



herencia cultural, sino también para registrar la información sobre ciertas especies útiles, que podrían ser relevantes para el desarrollo de nuevas fuentes de medicamentos y de otros beneficios para la humanidad, contribuyendo, al mismo tiempo, a proteger la biodiversidad.

Las helmintiasis son parasitosis de amplia distribución y muy frecuentes en nuestro país, al ser este una nación en vías de desarrollo y especialmente en el área rural donde las condiciones higiénico-sanitarias son deficientes.

Las helmintiasis de mayor incidencia en nuestro medio son ascariasis, teniasis, oxiuriasis, tricocefalosis; y el tratamiento farmacológico se basa en el empleo de benzimidazoles (albendazol, mebendazol), piperazina, niclosamida, nitazoxanida, entre otros.

Artemisia absinthium L (ajenjo), planta de la familia de las *Asteraceas* es empleada como medicinal desde tiempos inmemorables, y entre las acciones que más se informan sobresalen la digestiva y antiparasitaria. Este último efecto fue atribuido recientemente a algunos de los componentes de su aceite esencial (tuyona, tuyol e isotuyona) presentes en las hojas y sumidades floridas de la planta.

Por esta razón el propósito del presente trabajo fue valorar el efecto antihelmíntico del extracto alcohólico elaborado con las hojas



de esta planta como parte de los estudios que se realizan para corroborar una de sus propiedades medicinales.

El trabajo confirmó la existencia del efecto antihelmíntico del ajeno. Siendo esto un gran aporte a la ciencia; pues en base a este trabajo se podrá desarrollar nuevos fármacos con los principios activos responsables de esta propiedad terapéutica, que se cree son los terpenos tuyona, tuyol e isotuyona.

Para lograr este objetivo, se realizó el análisis fitoquímico de la droga que dio como resultado respuestas positivas a los siguientes metabolitos: aceites esenciales, alcaloides, leucoantocianinas, flavonoides, compuestos fenólicos, triterpenos y/o esteroides, y principios amargos. Además, la cromatografía en capa fina, detectó la presencia de **absintina**, con un Rf de **0,375**. Lo que confirma la identidad de la planta empleada, *Artemisia absinthium* L.

Para determinar la dosis letal 50, se trabajó con el extracto alcohólico de las hojas de *Artemisia absinthium* L (ajeno), al cual se expuso *Artemia salina* y cuyo valor fue de **4641.59ppm**; correspondiendo a una toxicidad nula.

Para la determinación del efecto antihelmíntico, se trabajó con soluciones de *Artemisia absinthium* L (ajeno) al 0.25, 0.5, 1 y 2% (g/100ml) empleando lombriz de tierra del género rojo California como modelo biológico. Para ello, las lombrices fueron expuestas a 10ml de solución de ensayo. Además se empleó soluciones de



albendazol al 0.5, 1 y 2%; y piperazina al 4.10 y 20% como soluciones patrón.

Los resultados obtenidos revelaron un excelente poder antihelmíntico del vegetal motivo de estudio, pues con todas las concentraciones empleadas se observó la parálisis y muerte de los vermes en tiempos inferiores a los observados con las soluciones patrón.



CAPITULO I

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. HELMINTOS

Los helmintos o gusanos son animales invertebrados de cuerpo alargado con simetría bilateral y órganos definidos, sin extremidades, con reproducción sexuada durante el estadio adulto y con un tamaño variable que oscila entre décimas de milímetro a varios metros. Evolutivamente se sitúan en los niveles inferiores del reino animal.

Los helmintos pueden dividirse en dos grupos, los platelmintos o helmintos planos y los nematelmintos o helmintos redondos, de aparición posterior y mayor complejidad.

Se reproducen sexualmente formando huevos fértiles, que dan lugar a larvas de diversa morfología y tamaño variable, algunas de las cuales pueden presentar varios estadios muy diferenciados entre sí en uno o diversos huéspedes intermediarios hasta transformarse en adultos.

Los helmintos pueden ser de vida libre o parasitaria, algunos se hallan extraordinariamente bien adaptados a este tipo de vida en uno o más huéspedes. Presentan grandes diferencias morfológicas y fisiológicas los distintos grupos parásitos entre sí y con sus



semejantes de vida libre, como consecuencia de la adaptación a sus huéspedes.

La localización de los parásitos humanos puede ser en la luz del tubo digestivo, las formas adultas, o en los órganos profundos, invadidos ya sea por las formas adultas o las larvarias.

Las helmintiasis son poco frecuentes en zonas desarrolladas y frecuentes en las zonas agrarias de los países subdesarrollados debido a la falta de higiene para prevenir su transmisión y a la existencia de los huéspedes intermediarios.

En esas zonas algunos helmintos son muy importantes por la gran frecuencia y gravedad de la patología que causan, en general procesos crónicos debilitantes.

El diagnóstico etiológico de las enfermedades causadas por helmintos se hace por observación macroscópica de las formas adultas o microscópicas de los huevos o larvas, cuya morfología permite en general su identificación a nivel de especie.

“Las técnicas de cultivo, en general de los huevos para observar las larvas, son escasamente utilizadas”.²

² Los Helmintos. URL disponible en: <http://uab-gtip.uab.es/Apuntsmicro/helmintos.pdf>. (fecha de acceso 10 de Abril de 2007)

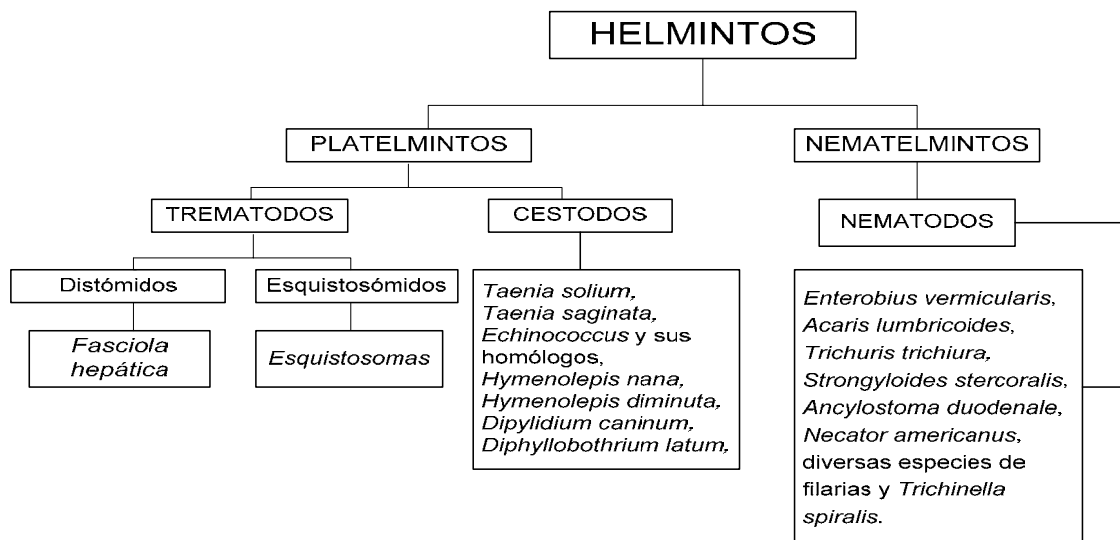


1.1 ENFERMEDADES CAUSADAS POR HELMINTOS

1.1.1 CONSIDERACIONES GENERALES

1.1.2 Agentes

Los helmintos son un complejo grupo de metazoarios divididos en dos familias: la de los nematelmintos o “gusanos cilíndricos” y la de los platelmintos o “gusanos planos”, con diversas especies de importancia médica:



1.1.3 Mecanismos de transmisión

Con referencia a los mecanismos de transmisión, podemos distinguir 3 grupos:

- Geohelmintos (formas infectantes en el suelo; penetran por vía oral o transcutánea); *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Hymenolepis nana*, *Strongyloides stercoralis*



- Helmintos de transmisión directa entre personas (ciclo fecal-oral o ano-mano-boca); *Enterobius vermicularis*.
- Helmintos transmitidos por carnivorismo (formas infectantes en carne vacuna poco cocida); *Taenia saginata*

1.1.4 Aspectos clínicos

Las helmintiasis pueden transcurrir al inicio en forma asintomática, dependiendo tanto de las condiciones del hospedero como del propio parásito, de la carga parasitaria, de los efectos de las migraciones del parásito en el organismo y del tiempo de evolución.

Los síntomas y signos habituales son en general inespecíficos, muchas veces vagos y de difícil definición clínica.

No obstante, estas parasitosis pueden condicionar la vida de las personas afectando su estado nutricional y su desarrollo, alterando sus procesos cognitivos o provocando complicaciones riesgosas.

Las manifestaciones clínicas pueden ser agrupadas en:

Digestivas:

- Alteraciones del tránsito intestinal (incluyendo episodios de diarrea o constipación, muchas veces alternados)
- Dolor abdominal



- Malabsorción de nutrientes

Generales:

- Alteraciones del apetito: anorexia, hábito de pica, hiperorexia
- Disminución de peso
- Detención del desarrollo pondo-estatural

Neurológicas y neuropsíquicas:

- Cefaleas
- Insomnio
- Bruxismo
- Convulsiones
- Alteraciones del comportamiento
- Dificultades del aprendizaje

Alérgicas:

- Prurito anal, vulvar o nasal
- Bronquitis asmátiforme
- Urticarias
- Eccematides acromiantes



Hematológicas

- Anemias carenciales
- Anemias por pérdida

El peso relativo de cada síndrome es diferente de acuerdo al parásito causante. Asimismo es muy variada la respuesta clínica-patológica de cada individuo parasitado frente a un mismo agente.

Existe fuerte evidencia que permite correlacionar las infecciones por geohelminthos intestinales, en particular la ascaridiasis y la tricocefalosis, con deficiencias cognitivas que se expresan en bajo rendimiento escolar.

Algunos de estos parásitos determinan complicaciones, muchas veces graves, que pueden provocar la muerte del paciente. Entre dichas complicaciones tenemos:

- Oclusión intestinal
- Íleo paralítico
- Migraciones ascendentes (esófago, boca, tráquea, fosas nasales, etc.) con posibilidad de asfixia y otras complicaciones
- Perforación intestinal
- Oclusión del esfínter de Oddi, colangiectasia, colangitis supurada, pancreatitis, abscesos hepáticos



- Realojamiento aberrante de helmintos (peritoneo, hígado, riñones, pulmones, etc.)

1.1.5 Diagnóstico

El diagnóstico de las infecciones intestinales por helmintos muchas veces es posible mediante la observación macroscópica de los helmintos, o de parte de los mismos, cuando son expulsados con las heces. Este reconocimiento frecuentemente lo realiza el propio parasitado, un familiar u otro allegado, aunque siempre es conveniente la comprobación por parte del médico u otro personal de salud entrenado.

El coproparasitario reúne un conjunto de métodos para la observación macroscópica y microscópica de las heces, incluyendo métodos de concentración de los elementos parasitarios y coloraciones específicas, que permiten poner en evidencia a huevos, larvas y helmintos adultos. Asimismo permite identificar otros parásitos intestinales (trofozoítos y quistes de protozoarios).

La espátula adhesiva es el método de elección para el diagnóstico de oxiuros, permitiendo recoger e identificar los huevos puestos en el margen anal del paciente.

Los métodos paraclínicos de elección para el diagnóstico de las helmintiasis intestinales son el examen coproparasitario y la espátula adhesiva. Ambas técnicas deben ser realizadas en forma seriada para aumentar las posibilidades del diagnóstico. El examen



coproparasitario se debe realizar al menos tres veces, con frecuencia semanal. La espátula adhesiva debe ser empleada durante tres días consecutivos.

1.2 CONSIDERACIONES PARTICULARES

1.2.1 Helmintiasis causadas por nemátodos

Los nematelmintos son gusanos de morfología cilíndrica, fusiforme o filamentosa, no segmentados, de tamaño variable, desde alrededor de 1mm hasta más de 50cm. Poseen tubo digestivo completo, un sistema nervioso relativamente complejo y todos los grupos poseen diferenciación sexual entre machos y hembras, siendo en general las hembras de mayor tamaño que los machos.

1.2.1.1 Oxiuriasis

“La oxiuriasis o enterobiasis es una helmintiasis más frecuente en niños que en adultos, de muy amplia distribución en el mundo y con gran tendencia a diseminarse de persona a persona, sin pasar por la tierra.”³

El agente etiológico es *Enterobius vermicularis*, un nematelminto pequeño y delgado de color blanco. La hembra mide aproximadamente un centímetro de longitud con el extremo posterior recto y muy puntado. Al microscopio se ve un ensanchamiento de la cutícula en el extremo anterior a manera de

³ I. BOTERO, David. II. RESTREPO, Marcos; *Parasitosis Humanas*; Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas; Cuarta Edición; 2004; pág. 89-145



aletas. A lo largo del cuerpo y bilateralmente existen dos engrosamientos de la cutícula en forma de aristas triangulares, características de este nematodo. El aparato genital es muy desarrollado y en estado de gravidez se observa el útero completamente lleno de huevos, ocupando casi la totalidad del cuerpo del parásito hembra.

El macho mide la mitad de la hembra (0.5cm), tiene el extremo posterior curvo, provisto de una espícula copulatrix y raramente se encuentra, pues muere después de la cópula y es eliminado en las materias fecales.

Los huevos son ovoides transparentes con doble membrana y una cara aplanada y desde el momento que salen están muy evolucionados, por lo que es frecuente observarlos con larva en su interior. Miden 50 micras de longitud por 25 micras de ancho. El hombre se infecta al ingerir los huevos eliminados por una persona parasitada.

Posee un ciclo biológico muy particular, en el cual las hembras maduras y fecundadas migran desde la zona ceco-apendicular, donde habitualmente parasitan libres en la luz intestinal, hasta el margen anal para realizar la oviposición. La presencia de una gran cantidad de huevos embrionados en el margen del ano y periné, muy livianos y fácilmente dispersables, facilita la transmisión interpersonal así como la autoinfección.



El síntoma más característico de la oxiuriasis es el prurito anal (el rascado consiguiente favorece la dispersión de los huevos). Puede asociarse nerviosismo diurno, con modificaciones en la conducta escolar, agitación nocturna, insomnio y bruxismo. En ocasiones se asocia dolor en fosa ilíaca derecha. Las manifestaciones alérgicas dérmicas no son infrecuentes.

El método diagnóstico de elección es la espátula adhesiva. No debe olvidarse que el examen coproparasitario en este caso es poco sensible y favorece el subdiagnóstico de esta parasitosis.

La dispersabilidad de los huevos de oxiuros determina la necesidad de tomar estrictas medidas de higiene personal, de las vestimentas y de útiles del infectado, para asegurar la eficacia del tratamiento antiparasitario.

1.2.1.2 Ascariasis

“Esta parasitosis es la más frecuente y cosmopolita de todas las helmintiasis humanas. El agente causal (*Ascaris lumbricoides*), por su gran tamaño, fue reconocido desde la antigüedad cuando se comparaba con la lombriz de tierra, *Lumbricus terrestris*, la cual tiene forma y tamaño semejantes.”⁴

Ascaris lumbricoides es un parásito monoxeno del intestino delgado del hombre y se conoce también como “lombriz grande intestinal”.

⁴ I. BOTERO, David, op cit



Las hembras adultas miden de 20 a 40cm y los machos de cuerpo fino y extremidad caudal incurvada son algo menores 15-20cm. Presentan un color blanquecino. También pueden esporádicamente eliminarse con las heces. Las hembras fertilizadas liberan desde el yeyuno, con las heces, los huevos fecundados de morfología característica por su forma ovoide y su cubierta rugosa, externa de color pardo que contiene el embrión.

La ingestión de los huevos liberados al medio por una persona, permite que en el duodeno se libere la larva, que atraviesa la mucosa intestinal y, a través de la circulación, llega al árbol bronquial y es deglutida, volviendo al intestino donde alcanzan el estadio adulto.

Su prevalencia puede ser realmente mínima como se observa al estudiar poblaciones de zonas urbanas organizadas. Estas personas adquieren esta parasitosis en forma completamente accidental por ingestión de alimentos o aguas contaminadas con tierra.

Sin embargo, la prevalencia se eleva al 2 - 5% al considerar personas de zonas suburbanas, y puede alcanzar cifras realmente sorprendentes de 20-40% al estudiar niños escolares, aparentemente sanos.



La infección de las personas se produce por ingestión de los huevos larvados, que permanecen viables contaminando la tierra, así como agua y alimentos no bien manejados.

Habitualmente la presencia de síntomas se correlaciona con el número de helmintos que parasitan al paciente. La migración larvaria ocasiona una respuesta inflamatoria toxico-alérgica variable, que puede manifestarse clínicamente como una neumonitis asmátiforme y radiológicamente con infiltrados pulmonares intersticiales lábiles. El cuadro puede acompañarse de eosinofilia elevada (Síndrome de Loëffler).

Los áscaris adultos en el intestino delgado pueden ocasionar dolores abdominales, náuseas y vómitos, así como pueden producir o favorecer manifestaciones extraintestinales de variada naturaleza como retardo del desarrollo pondo-estatural, desnutrición, anemias carenciales y alteraciones en el aprendizaje.

La distensión abdominal es un signo que puede alertar sobre una parasitosis masiva. Factores intercurrentes como la elevación de la temperatura corporal (fiebre de cualquier naturaleza) y los íleos, estimulan la migración, ascendente y descendente de los áscaris y su agrupamiento, favoreciendo diversas complicaciones.

“El diagnóstico de la ascariasis puede realizarse por el reconocimiento macroscópico del verme eliminado por las heces o por la boca. El examen coproparasitario es el método diagnóstico de laboratorio de elección, visualizándose tanto los huevos típicos fecundados, con cubierta festoneada,



como los huevos infecundos decorticados. En ocasiones este examen puede resultar negativo debido a la presencia únicamente de ejemplares machos o de formas juveniles. “⁵

1.2.1.3 Tricocefalosis

“Esta parasitosis presenta una amplia distribución geográfica, aunque predomina en las zonas cálidas y húmedas de los países tropicales. El agente causal (*Trichuris trichiura*) se localiza en el colon, donde causa patología de intensidad variable, de acuerdo al número de parásitos y a la condiciones del huésped.”⁶

Las personas adquieren la infección por ingestión de tierra, alimentos y agua contaminadas con huevos infectantes. Los huevos ingeridos eclosionan en el intestino humano y las larvas maduran en la luz hasta alcanzar el estado adulto.

Trichuris trichiura es un gusano blanco de aproximadamente 3 a 5cm de largo. Su aspecto es característico: delgado como un pelo en los 2 tercios anteriores que introduce en las criptas glandulares del colon, y grueso en su tercio posterior que protruye en la luz intestinal. La hembra termina en forma recta en su extremo posterior mientras que el macho tiene una curvatura pronunciada y esta provisto en este extremo de una espícula copulatriz.

⁵ I. ACUÑA, Ana. II. CALEGARI, Luis. III. CURTO, Sergio. IV. LINDNER, Cristina. V. ROSA, Raquel. VI. SALVATELLA, Roberto. VII. SAVIO, Mariela. VIII. ZANETTA, Elena. *Helmintiasis intestinales. Manejo de Geohelmintiasis*. 2003. URL disponible en: <http://www.hiegiene.edu.uy/guielmint.pdf> (fecha de acceso 19 de Abril de 2007)

⁶ I. BOTERO, David, op cit



Los huevos, también de morfología muy característica, son eliminados con las heces en etapas inmaduras, completándose su desarrollo en el exterior en condiciones parecidas a las descritas para la ascariasis.

Dependiendo directamente de la carga parasitaria, puede ocasionar sintomatología variable. El dolor abdominal recurrente tipo cólico y el tenesmo rectal son las manifestaciones más características. Puede desencadenar diarreas con heces mucosanguinolentas.

Entre los síntomas generales destacan la palidez cutáneo-mucosa y la astenia, así como anorexia y progresivo retardo del crecimiento, aún en niños mayores, que revierte con el tratamiento antihelmíntico oportuno.

1.2.1.4 Strongiloidosis

Esta parasitosis es menos frecuente que las anteriores pero presenta problemas clínicos de especial importancia en pacientes inmunodeprimidos. El parásito causal (*Strongyloides stercoralis*) fue descubierto en 1876 en soldados que sufrían diarreas, el parásito se llamó inicialmente *Anguilula stercolaris*, actualmente se clasifica dentro del género *Strongyloides*.

“*Strongyloides stercoralis* es un nematodo muy pequeño y con un ciclo biológico muy complejo donde



alternan generaciones de vida libre en el suelo con generaciones de vida estrictamente parasitaria. “⁷

Las personas se infectan inicialmente por la penetración transcutánea de larvas filariformes, vinculado con la deambulaci3n sin calzado u otras formas de contacto directo con suelos h3medos contaminados con materias fecales humanas. En estos suelos y dependiendo de otras condiciones favorecedoras (clima c3ldido, elevada humedad ambiental, suelos ricos en agua dulce y sustancias org3nicas), se suceden generaciones de helmintos que cumplen todo su ciclo libres en el exterior.

Las larvas que penetran activamente a trav3s de la piel, alcanzan los peque1os vasos sangu3neos, llegan a los pulmones y desde all3 al tracto digestivo. Luego de madurar, las larvas atraviesan la pared hasta la submucosa del duodeno y yeyuno, dando lugar en su interior a hembras partenogen3ticas. 3stas ponen huevos en la mucosa que dan lugar a nuevas larvas que salen a la luz intestinal. Estas larvas, luego de un per3odo de maduraci3n, pueden salir al exterior y contribuir al ciclo de vida libre o, lo que es m3s com3n, mantener el ciclo parasitario autoinfectando a la persona a trav3s de la propia mucosa intestinal o de la piel perianal o perineal.

Strongyloides stercoralis puede provocar prurito en los puntos de entrada cut3neos, neumonitis durante su migraci3n pulmonar y enteritis en su etapa intestinal que se manifiesta como diarrea con

⁷ I. BOTERO, David, op cit



dolor y distensión abdominal. La hipereosinofilia puede ser un signo orientador.

“La capacidad patógena de este helminto tiene una relación muy estrecha con la respuesta inmune del hospedero. En pacientes inmunocomprometidos por varias causas pueden observarse infecciones masivas, con invasión de todo el intestino, incluso los conductos pancreático y biliar, y posible diseminación sistémica.”⁸

1.2.1.5 Uncinariosis

Esta geohelmintosis llamada también anquilostomosis o anemia tropical, es una de las principales parasitosis intestinales por la anemia que causa. Fue reconocida desde la antigüedad y descrita en papiros egipcios.

El primer hallazgo del agente causal fue hecho en Persia en el siglo X por Avicena, pero únicamente en el siglo XIX, Dubini obtuvo parásitos de autopsias a los que dio el nombre de *Ancylostoma duodenale*. El nombre *Ancylostoma* significa “boca con ganchos”. En el mismo siglo se conoció que este parásito era agente etiológico de la anemia. Hacia el siglo XX Stiles descubrió en América, la presencia de un parásito diferente a *Ancylostoma*, que causaba una enfermedad similar, descrito como *Necator americanus*, el termino *Necator* significa matador” por la gran patología que causa.

⁸ ACUÑA, Ana; op cit



*“Ancylostoma duodenale y Necator americanus son hematófagos. Parasitan el intestino delgado del hombre clavados en la mucosa mediante la cápsula bucal. Los huevos son eliminados y maduran en el suelo. Las larvas penetran a través de la piel y por vía sanguínea alcanzan el pulmón. De ahí son eliminados por la traquea y deglutidos alcanzando su localización intestinal definitiva.”*⁹

La sintomatología esta directamente relacionada con la intensidad de la infección. El cuadro clínico más importante esta constituido por el síndrome de anemia crónica, el cual se agrava en pacientes desnutridos. Las infecciones leves son asintomáticas.

De acuerdo a las distintas etapas de invasión parasitaria: la sintomatología se presenta a nivel del punto de entrada en la piel (dermatitis pruriginosa), en los pulmones (tos, expectoración, febrículas transitorias y focos de condensación bronconeumónica), en el intestino (dolor epigástrico, nausea, pirosis y ocasionalmente diarrea), y manifestaciones sistémicas del cuadro anémico (debilidad física, palidez).

1.2.1.6 Filariosis

“Existen dos tipos de filarias según la localización definitiva de los adultos: filariosis subcutáneas (*Drancunculus medinensis*, *Loa Loa*, *Onchocerca volvulus*) y filariosis linfáticas (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*). Se transmiten a través de moscas o mosquitos. Causan enfermedades muy graves

⁹ Los Helmintos, op cit



aunque limitadas a África, América, América Central y Extremo Oriente.”¹⁰

1.2.1.7 Triquinosis

Los cerdos han sido considerados desde la antigüedad como animales vedados por varias religiones, debido a la capacidad de transmitir enfermedades, entre las cuales se encuentra la triquinosis. Aunque los parásitos adultos se alojan en el intestino la importancia de la enfermedad reside en la acción de las larvas en los tejidos.

Trichinella spiralis es el agente causal de esta parasitosis, en su estado adulto mide de 2 a 4 mm de longitud y se aloja en la pared del intestino delgado. La hembra es vivípara y puede observarse con larvas en el interior del útero. Estas miden aproximadamente 100 micras, en los músculos cada larva se enrolla sobre si misma y forma un quiste ovalado de 250 a 50 micras.

El cuadro clínico inicia con diarrea, dolor abdominal acompañadas por fiebre, debilidad, cefalea y en algunos casos edema de la cara o palpebral bilateral, indoloro y de aparición súbita.

¹⁰ Los Helmintos, op cit



1.2.2 Helmintiasis causadas por Platelmintos

Los platelmintos son gusanos que presentan una morfología aplanada y en función del tamaño de las formas adultas son visibles con ayuda de una lupa macroscópicamente.

En las características generales de estos helmintos, aparte de su aspecto aplanado dorsoventralmente, se incluye la presencia de órganos de fijación en forma de ventosas o ganchos. Poseen un tubo digestivo ciego con boca pero sin ano, órganos sexuales masculinos y femeninos. Disponen de un rudimentario sistema excretor y de sistema nervioso. Todos estos órganos están inmersos en un tejido mesenquimateso –el cuerpo carece de celoma o pseudoceloma– a través del cual difunden los nutrientes y catabolitos, ya que carecen de sistema circulatorio y respiratorio. Los platelmintos son los animales más primitivos con simetría bilateral y los primeros con sistemas funcionales formando órganos definidos; por ello su anatomía es muy sencilla.

“Entre los platelmintos existen dos grupos de interés en patología humana los trematodos y los cestodos.”¹¹

1.2.3 Parasitosis Intestinales por Trematodos

Los trematodos son platelmintos en los que pueden diferenciarse dos grupos en relación a la patología humana los

¹¹ Los Helmintos, op cit



distómidos (*Fasciola hepática*) y esquistosómidos (*Schistosoma mansoni*, *S. haematobium* y *S japonicum*).

Ambos presentan aspectos comunes como la posesión de ventosas para su fijación y la anatomía de los órganos internos.

Producen síntomas digestivos, principalmente diarrea.

1.2.3.1 Cestodos

“Los cestodos son gusanos planos, de cuerpo característicamente acintado, dividido en segmentos. Su anatomía se entiende como una adaptación extrema al parasitismo en el intestino de los vertebrados. No tienen boca ni trazas de sistema digestivo alguno. En vez de ello, la glucosa u otros nutrientes simples predigeridos se absorben directamente del intestino del huésped a través de millones de prolongaciones submicroscópicas parecidas a cabellos o **microtricos**, entrelazados con las microvellosidades del huésped (borde en cepillo).”¹²

El cuerpo aplanado de los cestodos está formado por segmentos, que constituyen tres regiones. **La región anterior o escolex** (cabeza) de morfología piriforme es un órgano prensil delantero, eficiente y musculoso -consta de ventosas- mantiene la posición del gusano en el intestino o le permite movimientos libres en el intestino delgado. Con las ventosas suele coexistir un órgano musculoso y apical, el rostelo, que posee una o dos coronas de ganchos que cooperan a la fijación. **El cuello** es la región media, no

¹² I. JAWEST, Ernest. II. MELNICK, Joseph. III. ADELBERG, Edgard; *Microbiología Médica de Jawest, Melnick y Adelberg*; Editorial El Manual Moderno; Decimoséptima Edición; 2002; pag.736



segmentada, unida al escolex y en cuya zona distal se van formando los anillos que constituyen la región posterior por un proceso de gemación. **El estróbilo** es la región posterior, segmentada, constituye la mayor parte del cuerpo y está formada por un número variable de anillos o proglótides. Su tamaño es variable oscilando entre pocos milímetros y varios metros, los anillos más próximos al cuello son más pequeños.

Todas las etapas de los cestodos son parasitarias. El gusano adulto generalmente se encuentra en el intestino, en tanto que las larvas se desarrollan en los tejidos de varios huéspedes intermediarios, vertebrados e invertebrados.

Tres grupos de cestodos infestan al ser humano:

1. El grupo *Taenia*, cestodos adultos grandes (3 - 10 metros de longitud), y *Echinococcus* y sus homólogos, solitaria diminuta del perro y otros carnívoros, para los cuales el ser humano y muchos herbívoros sirven como huésped intermediario de la forma larvaria grande (**quiste hídático**) pero nunca huésped de gusanos adultos en el intestino;
2. El grupo *Hymenolepis* y sus formas interrelacionadas, el *Dipylidium caninum*, que se desarrolla en insectos;



3. El extenso grupo de la solitaria de los peces *Diphyllbothrium*

latum, que sigue una vida de desarrollo acuático, copépodo-pezhumano.

1.2.3.1.1 Teniasis por *Taenia solium* y *Taenia saginata*

Presentan distribución geográfica amplia, principalmente la segunda. Por ser parásitos que se observan fácilmente, fueron reconocidos desde la antigüedad, tanto en su forma adulta como en la etapa larvaria.

Estos cestodos viven en el intestino delgado principalmente yeyuno adheridas por el escólex. Los proglótides grávidos terminales se desprenden y salen espontáneamente o mezclados con las materias fecales.

El huésped definitivo es un carnívoro, incluyendo al hombre, que se infecta al alimentarse de carne con cisticercos de los animales parasitados. El hombre es, a nivel del tubo digestivo, huésped definitivo de diversas tenias, entre las más frecuentes *Taenia solium* y *Taenia saginata* que poseen forma característica y un tamaño que puede alcanzar varios metros, causantes según se ha dicho anteriormente de patología benigna. Los huéspedes intermediarios son los cerdos y los bóvidos, respectivamente. El hombre sano se infecta al comer carne de estos animales



parasitados con cisticercos, la ingesta por el hombre de huevos de *T. solium* puede dar lugar a cisticercosis humana.

La patología que causa la tenia en su estado adulto es muy escasa; puede producir irritación mecánica en la mucosa intestinal y rara vez, reacción inflamatoria.

Los síntomas atribuidos a teniasis son principalmente dolor abdominal, meteorismo y náusea son muy inespecíficos y es difícil establecer si son producidos por el parásito o por otras causas. En casos de teniasis por *T. solium* que presentan convulsiones u otras manifestaciones neurológicas, debe pensarse en una cisticercosis concomitante.

1.2.3.1.2 Himenolepiosis y Dipylidiosis

1.2.3.1.2.1 *Hymenolepis nana*. El parasitismo por éste cestodo es múltiple: el parásito adulto se localiza en el intestino delgado de huéspedes definitivos, que son ratas, ratones y el hombre. Es el más pequeño de los cestodos humanos, mide de 2 a 4 cm. Los huevos son ovalados y redondeados.

1.2.3.1.2.2 *Hymenolepis diminuta*. Los huéspedes definitivos son las ratas y ratones: el hombre es huésped accidental. Requiere artrópodos como huéspedes intermediarios, los cuales pueden ser pulgas, cucarachas, gorgojos de la harina y larvas de varios insectos. El parásito adulto mide de 20 a 60cm. Los huevos son redondeados.



1.2.3.1.2.3 *Dipylidium caninum*. Es un parásito de perros gatos y animales silvestres relacionados con éstos. El hombre es un huésped accidental poco frecuente. El parásito adulto tiene un tamaño de 20 a 60 cm. Los huevos son ovalados con forma de un grano pequeño de arroz.

Las lesiones producidas por estos 3 parásitos son siempre leves y consisten en inflamación de la pared del intestino delgado. *H. nana* por presentar un desarrollo larvario en el interior de la mucosa intestinal del hombre, puede causar alteraciones mayores en las vellosidades intestinales, especialmente en las infestaciones masivas.

1.3.1.3 Difilobotriosis

Diphyllobothrium latum, no produce lesión en la mucosa intestinal. Las lesiones leves de tipo mecánico son similares a las producidas por *Taenia solium* y *Taenia saginata*. Otro mecanismo de patogenicidad es de tipo expoliativo, al utilizar parte de la vitamina B₁₂ del huésped, lo cual puede causar anemia megaloblástica; también disminuye la concentración de riboflavina en los pacientes.

1.4 PREVENCIÓN Y CONTROL

El control integral de las helmintiasis intestinales necesita de la participación activa de la comunidad y de esfuerzos coordinados



multidisciplinarios e interinstitucionales para el desarrollo de estrategias apropiadas.

Las geohelmintiasis, en particular, requieren de la integración de acciones para el saneamiento y otras intervenciones ambientales necesarias, la provisión de agua potable, la mejora de la vivienda y de las condiciones de vida, la promoción de hábitos apropiados de higiene personal y colectiva y la introducción de normas para la producción, manejo y consumo de alimentos en el ámbito familiar y comunitario.

El médico y el equipo de salud directamente vinculado a la comunidad, juegan un rol fundamental como efectores de acciones específicas, en la educación, la consejería permanente y el estímulo para la incorporación de hábitos adecuados por parte de la comunidad, que sirvan de base para la prevención y el control efectivo de estas y otras enfermedades transmisibles.

El control de las helmintiasis se basa en tres grandes conjuntos de acciones:

- **Tratamiento**, para reducir los niveles de infección y la morbilidad
- **Educación en salud**, para reducir la infección humana y la contaminación ambiental
- **Saneamiento**, para controlar la contaminación ambiental



1.5 TRATAMIENTO

1.5.1 INTRODUCCIÓN

Ehrlich concibió la idea de que era posible encontrar colorantes que destruyeran patógenos sin dañar las células huésped, y sus primeros logros los alcanzó antes frente a parásitos que frente a bacterias, a comienzos de la década de 1930, modificando arsenicales orgánicos y suramina frente a los tripanosomas, antimoniales frente a las esquistosomiasis y plasmoquina frente al paludismo.

Aunque la investigación de antiparasitarios no es comparable a la desarrollada en otros campos de la microbiología por no haber incentivos económicos atractivos para la industria farmacéutica, en realidad existe tratamiento específico frente a todas las parasitosis más comunes, con pocas excepciones. Sin embargo, muchos fármacos se introdujeron hace más de 40 años, por lo que algunos han desarrollado resistencias, otros son tóxicos y no pocos tienen que ser administrados por largos períodos de tiempo.

La ausencia de vacunas para cualquier parásito hace que la prevención para todas y cada una de las enfermedades parasitarias se siga basando, como en el pasado, en medidas ecológicas como el saneamiento ambiental o el control vectorial según sea el ciclo biológico, y en pequeña medida, en los fármacos antiparasitarios.



Pero cuando se ha adquirido la enfermedad, se debe acudir a los medicamentos.

Los estudios sobre el modo de acción permite adentrarse en la fisiología del parásito y, al contrario, el conocimiento de la fisiología de los parásitos permite el diseño racional de compuestos nuevos más eficaces. La mayoría de estos fármacos se sigue obteniendo del «cribado inteligente» de moléculas genéricas más que del conocimiento de la bioquímica del parásito. A pesar de ello, se conocen los mecanismos de acción de muchas clases de fármacos antiparasitarios, lo que nos ha permitido, cuando era posible, la discusión basada en sus dianas para proporcionar una idea de cómo es la aproximación racional al diseño de nuevos agentes terapéuticos.

Entre las características generales de los antiparasitarios destacan las siguientes:

1. Están formados por muy pocos elementos: carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. El azufre está presente como parte de una estructura de anillo (levamisol). El flúor, el cloro, el yodo y el fósforo aparecen en fármacos antihelmínticos fenólicos y organofosforados. Los elementos inorgánicos son raros, pero el arsénico y los antimoniales están presentes en el tratamiento de las tripanosomiasis y leishmaniasis, respectivamente.



2. Las estructuras químicas anulares son muy comunes: El

anillo de benceno está presente en casi la mitad de todos los antiparasitarios. Muchos otros tienen anillos nitrogenados (anillos de pirimidina, imidazol, quinolina o piperazina).

3. Como sustitutos en los anillos aparecen con frecuencia los grupos metilo, metoxi, hidroximetil y amino. Los grupos con nitrógeno son muy comunes (metronidazol), mientras que los sulfidrilo no existen entre los fármacos antiparasitarios. Los parásitos, con mayor complejidad, de protozoos a artrópodos, presentan siete áreas principales en el metabolismo útiles como dianas de acción: síntesis de cofactores, síntesis de ácidos nucleicos, síntesis de proteínas, síntesis de la membrana, función microtubular, metabolismo energético y función neuromuscular (sólo en los helmintos y artrópodos). De forma general, la mayoría de los fármacos antiprotozoarios afectan al metabolismo biosintético, mientras que los antihelmínticos afectan al metabolismo energético o la función neuromuscular.

La farmacoterapia intenta afectar al agente causal sin causar daño al huésped; contemplándose los siguientes blancos:

- a) Funciones propias del parásito, que no se presentan en el huésped.
- b) Funciones comunes al parásito y al huésped, pero que son indispensables sólo para la supervivencia del primero.



- c) Funciones comunes al parásito y al huésped, necesarias a ambos, pero diferenciables desde el punto de vista farmacológico.

1.5.2 Objetivos del tratamiento

- Lograr la curación parasitológica (eliminación de vermes, larvas o quistes)
- Alivio de los síntomas
- Evitar las complicaciones
- Eliminar el estado de portador sano (en aquellas que posean esta forma clínica)
- Mejorar la calidad de vida

Los cuatro grupos más importantes de fármacos usados para tratar las helmintiasis son:

1.5.3 BENZIMIDAZOLES

Grupo de fármacos químicamente relacionados, que comparten los siguientes mecanismos de acción:

- Inhibición de la polimerización microtubular del parásito (unión a la β -tubulina)
- Disminución de la captación de glucosa (larvas/adultos)



- Otros: inhibición de la rodoquinol fumarato reductasa, desacoplamiento de la fosforilación oxidativa

Entre sus representantes están el albendazol, el mebendazol y el tiabendazol, en preparados orales, lo que es frecuente para este tipo de fármacos.

1.5.3.1 Farmacocinética

En general, la absorción es rápida, aunque de grado variable, estando su biodisponibilidad limitada por el efecto de primer paso por el hígado. En general, se producen metabolitos inactivos, con la notable excepción del albendazol, cuya forma de sulfóxido es un potente antihelmíntico. Los metabolitos se excretan por vía renal.

1.5.3.2 Toxicidad

Pocos efectos en el humano. Entre otros, se encuentra la posibilidad de inducción de trastornos gastrointestinales como el más frecuente, aparte de otros más raros como fiebre, rash y eritema. Estudios en animales indican posible hepatotoxicidad, además de teratogénesis, por lo que su uso, al igual que es el caso de otros agentes debe evitarse en lo posible en embarazadas y lactantes.

1.5.3.3 Espectro

Amplio, útil contra *Ascaris*, *Ancylostoma*, *Necator*, *Trichuris*, *Strongyloides*, *Neurocisticercosis*.



1.5.4 PIPERAZINA

Es una amina cíclica secundaria, cuyos mecanismos de acción propuestos incluyen:

- Bloqueo de la respuesta muscular parasitaria ante la acetilcolina. Esto conlleva una hiperpolarización de la célula muscular, la cual entonces aumenta su umbral de respuesta, causando una parálisis flácida del parásito, el cual, entre otros efectos, pierde sus medios de sujeción y es eliminado
- Disminución de la captación de glucosa (larvas/adultos)

Todos los preparados son orales (jarabes, tabletas)

1.5.4.1 Farmacocinética

En general, la absorción es rápida. Se excreta inalterada en gran parte por la orina.

1.5.4.2 Toxicidad

Los más frecuentes son los trastornos gastrointestinales. En algunos casos, especialmente si se utilizan dosis muy altas, puede presentarse un cuadro neurotóxico, que incluye somnolencia, mareo, corea, ataxia, convulsiones, etc.; por ello, se contraindica en casos de epilepsia o uso de fenotiazinas. Dado que puede generar, aunque en grado bajo, metabolitos con potencial carcinogénico (nitrosaminas), no se recomienda su uso en el embarazo.



1.5.4.3 Espectro

Principalmente contra Ascaris, oxiuros.

1.5.5 TETRAHIDROPIRIMIDINAS: PAMOATO DE OXANTEL / PIRANTEL

Sustancias químicamente relacionadas, cuyo mecanismo de acción es el siguiente:

- Son bloqueantes despolarizantes de la respuesta muscular, conllevando a una despolarización persistente, que se manifiesta como parálisis espástica del parásito, el cual entonces se elimina. Por la contraposición de sus mecanismos de acción, se produce una interacción de antagonismo con la piperazina.

Los preparados son orales (jarabes, tabletas)

1.5.5.1 Farmacocinética

En general, la absorción es errática. Se excretan por la orina tanto de manera inalterada como en forma de metabolitos.

1.5.5.2 Toxicidad

Los más frecuentes son los trastornos gastrointestinales. Produce otros efectos de menor cuantía como cefalea, fiebre, mareos. No se ha determinado su seguridad para en la embarazada o el lactante.



1.5.5.3 Espectro

Principalmente contra especies de *Ascaris* y *Trichuris*. También tienen acción contra las uncinarias (*Ancylostoma*, *Necator*). La combinación se utiliza porque el pirantel, a diferencia del oxantel, es ineficaz contra *Trichuris trichiura*.

1.5.6 PRAZIQUANTEL

Es una pirazinoisoquinolina, cuyo mecanismo de acción es el que sigue:

- Aumento de la permeabilidad de la membrana celular al ión calcio, lo que lleva a una contracción muscular muy marcada, manifestada de manera semejante a la explicada para el pamoato de oxantel/pirantel (Parálisis muscular espástica)
- Vacuolización y desintegración del tegumento (envoltura parasitaria), lo que deja inerte al parásito.

Los preparados son orales.

1.5.6.1 Farmacocinética

En general, la absorción es muy rápida, aunque sufre el efecto de primer paso, generándose metabolitos inactivos. Tiene una alta unión a proteínas plasmáticas. Su excreción es primordialmente renal, aunque una fracción importante (15-35%) puede excretarse por vía biliar.



1.5.6.2 Toxicidad

Los más frecuentes son los trastornos gastrointestinales. Produce otros efectos de menor cuantía como cefalea, fiebre, lasitud, rash, prurito, mareos. No hay evidencias de su seguridad para el uso en la embarazada o el lactante.

1.5.6.3 Espectro

Contra especies de platelmintos (tenias, esquistosomas)

1.6 QUIMIOTERAPIA DE LAS HELMINTIASIS

Las drogas antihelmínticas son aquellas capaces de exterminar o eliminar los nematodos, cestodes o trematodes parásitos, ya sea intestinales o de los tejidos.

Los antihelmínticos se han clasificado en vermícidias (que provocan la muerte de los helmintos) y vermífugos (que expulsan los helmintos del organismo huésped sin matarlos); sin embargo esta clasificación no es válida pues un mismo medicamento puede presentar estas dos acciones dependiendo de la dosis empleada.

1.6.1 Características del antihelmíntico ideal

- Debe alcanzar al parásito donde se encuentra: en la porción intestinal (helmintiasis intestinal) o en la sangre y tejidos (helmintiasis tisular).



- Debe penetrar en el organismo del helminto y ejercer eficazmente su acción sobre el mismo.
- Administrado por vía oral, no debe irritar el tracto digestivo del paciente.
- Una vez absorbido, debe tener poca toxicidad, y su índice debe ser alto; es decir altamente tóxico para el parásito y muy poco tóxico para el paciente.
- Debe actuar por administración de una sola dosis y debe ser de amplio espectro.
- Debe ser económico.
- Debe ser fácil de ingerir y de buenas características organolépticas.

1.6.2 Principales mecanismos de acción de las drogas antihelmínticas

1.6.2.1 Inhibidores de la función microtubular. Los carbamatos benzimidazólicos (albendazol, mebendazol) y metabolitos como el albendazol sulfóxido, se desarrollaron en la década de 1970 para uso veterinario, comprobándose después su eficacia en medicina humana. Estas moléculas se fijan a los microtúbulos del parásito, bloquean el ensamblaje de las tubulinas que, una vez polimerizadas, van a formar las proteínas microtubulares de los helmintos, responsables del normal



funcionamiento celular. De forma particular se ve alterada la incorporación de glucosa y la secreción de acetilcolinesterasa.

1.6.2.2 Inhibidores de la función neuromuscular. Muchos antihelmínticos interfieren con parte del sistema acetilcolina como neurotransmisor, bloqueando el sistema neuromuscular del gusano. El levamisol y pirantel interaccionan con el receptor de la acetilcolina; los componentes organofosforados inhiben la enzima acetilcolinesterasa; la piperazina y dietilcarbamazina tienen efecto curarizante en la placa motora, por lo que se paraliza el músculo; la oxamniquina parece también tener acción en el sistema neuromuscular. La ivermectina y el prazicuantel aumentan la permeabilidad de la membrana creando canales de cloro, aunque la primera parece ser también un agonista del neurotransmisor del ácido gamma-amino-butírico (GABA).

Los mecanismos bioquímicos de acción selectiva se clasifican en:

a) diferente captación o secreción del compuesto entre la célula huésped y el parásito, mecanismo que es especialmente señalado en los protozoos por lo que hay una buena relación de medicamentos antiprotozoarios que siguen este modelo (cloroquina, pentamidina);

b) activación del fármaco sólo en el parásito (metronidazol);

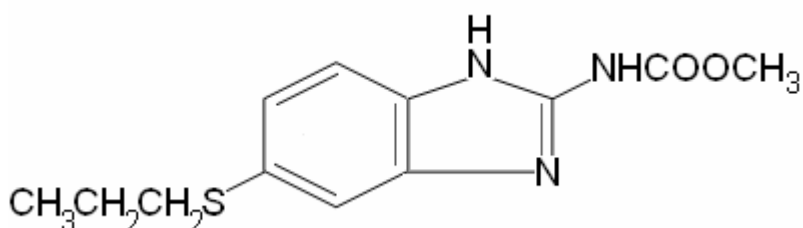


c) la diana del compuesto sólo está presente en el parásito (suramina);

d) la diana bioquímica difiere en el hospedador y en el parásito (albendazol)

e) la diana bioquímica es más crítica para la viabilidad del parásito que para el hospedador (antimoniales pentavalentes, melarsoprol).

1.6.3 ALBENDAZOL



1.6.3.1 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

El albendazol es un carbamato benzoimidazólico con efectos antihelmínticos y antiprotozoarios frente a los parásitos tisulares e intestinales. El albendazol muestra actividad larvicida, ovicida y vermicida, y se cree que ejerce el efecto antihelmíntico inhibiendo la polimerización de la tubulina. Esto causa la disrupción del metabolismo del helminto, incluyendo la disminución de energía, que inmoviliza y después mata el helminto sensible.

1.6.3.1.1 Mecanismo de acción: El albendazol daña de forma selectiva los microtúbulos citoplasmáticos de las células intestinales de los nematodos pero no del huésped, ocasionando la ruptura de



las células y la pérdida de funcionalidad secretora y absortiva. En consecuencia, se produce una acumulación de sustancias secretoras en el aparato de Golgi del parásito, disminuyendo la captación de glucosa y la depleción de los depósitos de glucógeno. Como muchas de las sustancias secretoras presentes en el aparato de Golgi son enzimas proteolíticas que se liberan intracelularmente, la consecuencia final es la autólisis de la célula intestinal y, finalmente, la muerte del gusano.

1.6.3.1.2 Propiedades farmacocinéticas: Absorción y metabolismo: En el hombre, el albendazol se absorbe poco (<5%) tras la administración oral. El fármaco sufre rápidamente un metabolismo de primer paso en hígado y no se detecta generalmente en plasma. El sulfóxido de albendazol es el metabolito primario, el cual se considera la fracción activa en la eficacia frente a las infecciones tisulares sistémicas. La semivida plasmática del sulfóxido de albendazol es de 8,5 horas. Después de una administración oral única de 400 mg de albendazol tomado en el desayuno, se ha comunicado que el metabolito farmacológicamente activo, el sulfóxido de albendazol, alcanza concentraciones plasmáticas desde 1,6 a 6,0 mmol/l. El efecto farmacológico sistémico de albendazol aumenta si la dosis se administra con una comida rica en grasas, que aumenta aproximadamente 5 veces la absorción. Excreción: Albendazol y sus metabolitos parece que se eliminan principalmente por la bilis, apareciendo sólo una pequeña proporción en orina.



1.6.3.2 TOXICIDAD

“El albendazol ha demostrado ser teratígeno y embriotóxico en ratas y conejos. En las pruebas de mutagenicidad o genotoxicidad ha resultado negativo en una batería de ensayos in vitro (incluyendo la prueba de Ames activada e inactivada) e in vivo. En los estudios de toxicidad a largo plazo realizados en ratas y ratones, a dosis diarias de hasta 30 veces las dosis humanas recomendadas, no se observó ninguna formación tumoral relacionada con el tratamiento.”¹³

1.6.3.3 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

“El albendazol está indicado en el tratamiento de infestaciones por áscaris, oxiuros, uncinarias, tricocéfalos.”¹⁴

Se utiliza también para el tratamiento de neurocisticercosis y la equinococosis.

1.6.3.4 POSOLOGÍA

Existe experiencia limitada con el uso de albendazol en niños menores de 2 años; por tanto, no se recomienda su utilización en niños menores de esta edad. Las dosis son dependientes de los parásitos implicados, del peso del paciente y de la gravedad de la infección. El albendazol se debe administrarse con las comidas.

Vía Oral. Ascariasis, enterobiasis, tricocefalosis: adultos y adolescentes: 400mg (dos tabletas o un frasco), una sola dosis.

¹³ Albendazol. URL disponible en <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a031.htm> - 26k (fecha de acceso 20 abril 2007)

¹⁴ SCHNEIDER, Carlos; *Vademécum Farmacológico Ecuatoriano*; Ediciones Lexus; 2004, pág. 129



Niños menores de dos años: 200mg (dos cucharaditas), una sola dosis. Niños mayores de dos años: 400mg (dos tabletas o un frasco), una sola dosis. Neurocisticercosis: pacientes hasta 60Kg de peso corporal: 7,5mg/Kg dos veces al día por 8 a 30 días. Pacientes con más de 60Kg de peso corporal: 400mg dos veces al día por 8 a 30 días. Equinococosis: Pacientes con peso mayor a 60Kg: dosis diaria total de 800mg, fraccionada en dos dosis de 400mg durante un total de 28 días. Pacientes con peso menor a 60 kg: dosis diaria total de 15 mg/kg administrada en dos tomas fraccionadas iguales (dosis máxima de 800 mg/día), durante un total de 28 días. Estos ciclos de 28 días de tratamiento pueden repetirse con periodos de 14 días de descanso entre los ciclos dependiendo de la indicación terapéutica.

1.6.3.5 CONTRAINDICACIONES

El albendazol está contraindicado en pacientes con historial conocido de hipersensibilidad a albendazol o a sus excipientes. No se debe administrar albendazol durante el embarazo o en mujeres que se crea que puedan estar embarazadas. Para evitar la administración de albendazol durante los primeros meses de embarazo, las mujeres en edad fértil deben iniciar el tratamiento solo después de haber realizado un test de embarazo con resultado negativo. Este test debe repetirse al menos una vez antes de iniciar el siguiente ciclo. Además, se aconseja que las mujeres en edad



fértil tomen precauciones contraceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta un mes después de terminado el mismo.

Lactancia: No se conoce si albendazol o sus metabolitos se secretan en la leche humana. Por lo tanto, no se debe utilizar albendazol durante la lactancia a menos que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos asociados al tratamiento.

1.6.3.6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El tratamiento con albendazol se ha asociado con elevaciones leves a moderadas de las enzimas hepáticas en aproximadamente el 16% de los pacientes. Estas elevaciones se normalizaron al interrumpir el tratamiento. Por tanto, se recomienda realizar pruebas de función hepática antes de comenzar cada ciclo de tratamiento y, al menos, cada dos semanas durante el mismo. Si las enzimas aumentan significativamente (más de dos veces el límite superior de la normalidad), debe interrumpirse el tratamiento. El tratamiento con albendazol se puede reinstaurar cuando las enzimas hepáticas hayan retornado a la normalidad. No obstante, deben realizarse más frecuentemente pruebas de laboratorio durante los ciclos repetidos de tratamiento. Los pacientes que presenten resultados anormales de función hepática antes de comenzar el tratamiento, deben vigilarse estrechamente por el potencial hepatotóxico de albendazol.

Se ha observado que albendazol ocasiona reducciones reversibles del recuento leucocitario. Deben realizarse, por tanto,



recuentos sanguíneos al comienzo del tratamiento y cada dos semanas durante el mismo. Puede continuarse con el tratamiento si la disminución en el recuento es leve y no progresa.

“Los pacientes que están tratados de neurocisticercosis deben recibir el tratamiento anticonvulsivante y corticosteroideo esteroídico que se requiera. Durante la primera semana de tratamiento se deben administrar corticosteroides por vía oral o intravenosa para prevenir los episodios de hipertensión cerebral. En los raros casos de neurocisticercosis en retina, antes de empezar el tratamiento, se debe vigilar si existen lesiones en la retina del paciente. En caso de que estas lesiones se visualicen, se debe valorar el beneficio de la terapia frente a los posibles daños retinales.”¹⁵

1.6.3.7 INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS

Se ha observado que el prazicuantel y la dexametasona aumentan los niveles plasmáticos del metabolito activo de albendazol, el albendazol-sulfóxido en un 50%. De igual forma, las concentraciones de albendazol-sulfóxido aumentaron en bilis y fluído quístico unas dos veces en los pacientes tratados de quiste hidatídico que recibieron cimetidina.

La biodisponibilidad oral del albendazol aumenta significativamente cuando se administra con una comida rica en grasas en comparación con la absorción en ayunas.

¹⁵ Albendazol, op cit



1.6.3.8 REACCIONES ADVERSAS

Durante el tratamiento con albendazol, se han producido elevaciones leves a moderadas de las enzimas hepáticas (16% de los pacientes en los ensayos clínicos). Las siguientes reacciones adversas han aparecido con una frecuencia elevada (>1%) asociadas al tratamiento con albendazol cuando se tratan pacientes con equinocosis: Molestias gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos). Leucopenia. Mareos y cefalea. Alopecia reversible (adelgazamiento del cabello y pérdida moderada del mismo). Fiebre. Se han registrado casos raros (<0,1%) de pancitopenia, granulocitopenia, y de aplasia de médula ósea, por lo que se recomiendan recuentos leucocitarios. Muy raramente se han producido reacciones de hipersensibilidad como erupción, prurito y urticaria.

1.6.4 PIPERAZINA

1.6.4.1 DESCRIPCIÓN

Agujas cristalinas, incoloras y delicuescentes. Sabor salado. Es una base fuerte. Absorbe agua y CO₂ del aire. Librementemente soluble en agua, glicerol y glicoles; un gramo se disuelve en 2 ml de alcohol 95 %. Insoluble en éter. Punto de fusión: 104 a 107°C. Punto de inflamación: 88°C. Combustible. La piperacina comercial es frecuente como hexahidrato, aunque también existen el citrato, el edetato cálcico, el fosfato y el tartrato.



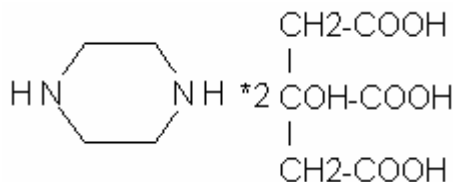
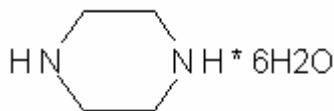
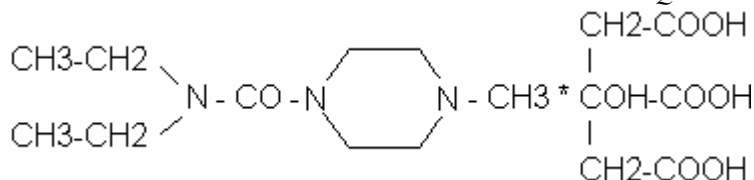
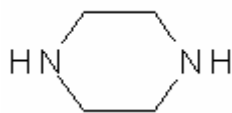
La piperazina o dietilenodiamina es un compuesto sintético básico, efectivo como antihelmíntico en la ascariasis y oxiuriasis. Se emplea en forma de hexahidrato o hidrato o de sales como el fosfato o el citrato de piperazina.

La dietilcarbamazina, es un derivado de la piperazina que tiene un grupo carbamilo sustituido, es muy efectivo en el tratamiento de filariasis y se emplea como citrato.

1.6.4.2 Relaciones entre la estructura química y acción farmacológica

La acción sobre áscaris y oxiuros depende de la base de piperazina como tal y como sus sales, pero sus derivados son de menor potencia.

La acción sobre las filarias requiere la sustitución en la piperazina de los hidrógenos de la posición 1 por un carbamilo y de la 4 por un metilo.





1.6.4.3.2 Acción sobre el organismo

La piperazina y sus derivados poseen pocas acciones farmacológicas sobre el organismo. La piperazina requiere dosis muy elevadas en los animales para producir convulsiones, coma y muerte por parálisis respiratoria.

1.6.4.4 FARMACOCINÉTICA

La piperazina se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal. Luego una parte es metabolizada y el 20% restante se excreta en la orina.

1.6.4.5 TOXICIDAD

La piperazina es una droga poco tóxica, pero a veces puede provocar anorexia, náuseas, vómitos, cólicos, diarrea, mareos, depresión nerviosa, cefalea, temblor, urticaria; y con dosis elevadas puede provocar trastornos visuales, incoordinación motora o ataxia, nistagmo, debilidad muscular y confusión mental. Todos estos trastornos son muy raros y desaparecen al suspender la medicación.

1.6.4.6 CONTRAINDICACIONES

Pacientes epilépticos y pacientes con insuficiencia renal.

1.6.4.7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Con las fenotiazinas puede producir convulsiones en los niños



1.6.4.8 POSOLOGÍA

Para infestaciones por *Ascaris lumbricoides* y *Enterobius vermicularis*:

Niños: 30-60 mg/kg de peso al día por 3-5 días

Adultos: 1.5g cuatro veces al día por 3-5 días

1.7 *Artemisia absinthium* L (AJENJO)

1.7.1 HISTORIA

Planta conocida desde tiempos remotos por los Egipcios, transmitida después a los Griegos, el Ajenjo ha sido llamado "madre de todas las hierbas", dadas sus múltiples aplicaciones curativas. Las hojas han sido fumadas por algunos pueblos indígenas americanos para inducir estados visionarios durante las ceremonias religiosas.

La Biblia se refiere al Ajenjo muchas veces. Por ejemplo, en Proverbios 5, 3-4 dice:

"Los labios de la mujer adúltera son como un panal que destila miel; su paladar, más suave que el aceite. Pero al fin es amarga como ajenjo, mordaz como espada de dos filos".

Sin embargo, la referencia más conocida está en el Apocalipsis 8; 10-11:

"Toco el tercer ángel y cayó del cielo una estrella grande, como un globo de fuego, sobre la tercera parte de los ríos y las fuentes. La estrella se llama



Ajenjo y la tercera parte de las aguas se convirtió en Ajenjo, y mucha gente murió a causa de las aguas, que se habían vuelto amargas".¹⁶

Una leyenda cristiana relata que el Ajenjo brotaba de la huella de la serpiente bíblica mientras ella abandonaba el Jardín del Edén; como una barrera para prevenir su regreso. Los campesinos rusos pensaban que la amargura del gusto del Ajenjo se debía a que la hierba absorbía el "amargo sufrimiento humano".

La Absintia es la principal responsable de la notoriedad del Ajenjo. Simplemente no hay ninguna otra bebida que esté rodeada de tanta mística y ritual. Su mística fue por supuesto ayudada por el hecho de que el licor ha sido prohibido en la mayoría de los países desde principios del siglo pasado.

El Ajenjo es muy conocido por ser el principal ingrediente de la Absintia. La Absintia ha gozado de popularidad y cierta controversia a mediados del siglo XIX. El más conocido productor de Absintia era el destilador Henri-Louis Pernod. La Absintia se hizo muy popular en la comunidad cultural del París de 1890. Se piensa que la Absintia estimula la creatividad. Algunos bebedores célebres de Absintia fueron los pintores Lautrec, Gauguin, Manet, Van Gogh y Picasso y los escritores Rimbaud, Verlaine, Wilde, Poe y Jack London.

¹⁶ *Artemisia abstinthium*. URL disponible en: http://psicodioscorides.com/p_11.htm (fecha de acceso 16 de abril de 2007)



1.7.2 DATOS DE LA PLANTA

1.7.2.1 NOMBRES COMUNES:

Ajenjo, Artemisa amarga. Inglés: wormwood, francés: absinthe, italiano: asensio, portugués: absinto, alemán: Wermut

1.7.2.2 NOMBRE CIENTÍFICO:

Artemisia absinthium L.

1.7.2.3 CLASIFICACIÓN CIENTÍFICA

Reino: Plantae

Subreino: Tracheobionta

Superdivisión: Spermatophyta

División: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Subclase: Asteridae

Familia: Asteraceae

Género: *Artemisia* L

Especie: *Artemisia absinthium* L



1.7.3 DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

Su origen es de Europa, Asia y del Norte de África, desde donde fue implantada en América del Norte. Introducida y cultivada en el Ecuador. Crece en terrenos y ambientes frescos.



1.7.4 CARACTERÍSTICAS BOTÁNICAS

- Aspecto General: arbusto perenne de 0.5 a 1 m de altura, ramificación alterna y apretada hacia el ápice. Su color es blanquecino por el vello canoso y espeso que recubre los tallos y hojas. Se caracteriza por tener hojas alternas ligeramente lanceoladas, inflorescencias en racimos terminales de color amarillo con flores pequeñas de aspecto papilionáceo. Es una planta muy aromática, y sus hojas tienen un sabor amargo.
- Tallos y ramas: Los tallos brotan de un rizoma leñoso y son herbáceos ramificados; son leñosos, rollizos y se endurecen cuando llega la temporada de florecer. Las ramas son delgadas, finas y flexibles.



- Hojas: son pecioladas, alternas, pubescentes en haz y envés, dándole una textura sedosa. Las hojas inferiores son pinnaticompuestas y las superiores son simples alternas pinnadas, tienen un contorno redondeado aunque están profundamente divididas en segmentos que llegan hasta la vena principal. Estos segmentos vuelven a dividirse en gajos prolongados y obtusos. Las hojas más altas contienen las sumidades floridas, quedando indivisas, y por debajo de ellas se encuentran otras que no tienen mas de 3 o 5 gajos
- Flores: se agrupan en cabezuelas de forma de escudilla hemisférica plana por arriba de 3 a 5 mm de diametro y de color amarillo, pudiéndose contar de 30 a 40 flores en cada una de ellas. Las cabezuelas, cabizbajas, forman en conjunto grandes panículas en el extremo del tallo las flores.
- Fruto: es un pequeño aquenio liso.

1.7.5 HABITAT

Crece en ribas predegosas de las montañas, los ribazos y lugares no cultivados

1.7.6 PARTES UTILIZADAS

Hojas y sumidades floridas. Se debe coleccionar en días secos. Cortar la porción más alta y verdosa y secar protegiendo de la luz solar en un lugar fresco y ventilado.



1.7.7 COMPOSICIÓN

- Su principal compuesto es un aceite volátil, del cual la hierba, a través de la destilación proporciona entre un 0,5 a 1,0 %. Usualmente es de color verde oscuro o algunas veces azul, y tiene un fuerte aroma y sabor amargo. Este aceite contiene **tuyona** (absinthol ó tenacetona), **tuyol** (bien solos, o combinados con ácidos isovaleriánico y málico), **iso-tuyona**, cadinena, felandreno y pineno. Muy poco de este aceite está presente en los téis o tinturas del ajeno. A pesar de que el aceite destruye varios tipos de lombrices, puede causar daño al sistema nervioso humano. También presentes en el aceite están los fuertes agentes amargos conocidos como absintina y anabsintina. Estos estimulan la función digestiva.
- Acetilenos: trans-dehidromatricaria
- Azulenos: tienen actividad antiinflamatoria, antileucotrienos, antipirético, antiséptico. Entre ellos están camazuleno, dihidrocamazuleos, bisabolenos, camfene, cadineno, sabineno, trans-sabiyacetato, felandreno, pineno, otros
- Carotenoides, betacarotenos (alergeno, antiacnéico, anticanceroso)
- Flavonoides: espinacetin, artemisetina, artemetina (antiedémico, antiinflamatorio y antipalúdico), isoquercitrina (inhibidor de la aldosa reductasa, anticanceroso, antioxidante,



anti alopecico, diurético), rutina, glucósidos de patuletina, isoramnetina, quercitrina.

- Ligninas: diaqyangambin y epiyangambin
- Acidos fenólicos: p-hidroxifenilacético, p-coumarico
- Taninos (4.5-7.0%).
- Tuyona e isotuyona: cetonas terpénicas. Actividad vermífuga
- Tuyol: monoterpenol
- Sesquiterpenlactonas (0.15-0.4%): son los principios amargos y se caracterizan por presentar actividad insecticidas y antitumoral. Son principalmente de tipo guayanólido. Entre ellas, sobresale la absintina (guayanólido dimérico, 0,20 - 0,28%), acompañada de artabsina, artamarina, artamaridina, artamarinina, matricina y anabsintina entre otras.
- Vitaminas. Vitaminas C (0.12-0.26%): acidulante, inhibidor de la aldosa reductasa, antiasmático, analgésico, antídoto de algunos metales.

“Según la Farmacopea Española debe contener al menos un 2% de aceite esencial calculado respecto a la planta desecada y su índice de amargor debe ser como mínimo de 10.000.”¹⁷

¹⁷ Artemisia abstinthium, op cit



1.7.8 USO HISTÓRICO O TRADICIONAL

El ajeno goza de gran reputación medicinal desde la antigüedad. El nombre botánico, *Artemisia* se dedicó a la diosa griega Artemisa (Diana para los romanos). De acuerdo a los antiguos, era un antídoto para infinidad de venenos, entre ellos, la cicuta. La hierba tenía gran importancia para los mejicanos que celebraban el gran festival en honor a la diosa de la sal, con una danza ceremonial de mujeres con guirnaldas de ajeno en sus cabezas.

El ajeno ha sido principalmente conocido por el uso de su aceite en la preparación de ciertas bebidas alcohólicas, en especial el vermouth y la absenta. Absenta, muy popular en el siglo XIX en toda Europa, causó varios casos de daños cerebrales y algunas muertes y fue prohibida en muchos países a principios del siglo XX. El aceite de ajeno continúa siendo usado como agente aromático en alimentos, en cantidades mucho más pequeñas de las que se usaban en la absenta.

Como medicina, el ajeno era tradicionalmente usado como agente amargo para mejorar la digestión, para tratar infestaciones de lombrices y para estimular la menstruación. Sin embargo, no se cuenta con estudios que apoyen estos usos. Se le tenía como un remedio útil para problemas de hígado y vesícula biliar.



1.7.9 PROPIEDADES TERAPÉUTICAS

Orexígeno (estimulante del apetito). El ajeno estimula las papilas gustativas, las cuales por un efecto reflejo aumentan la producción de jugos gastrointestinales, estimulando el apetito.

Digestivo. El ajeno aumenta la producción de jugos gastrointestinales, favoreciendo la digestión.

Antiespasmódico. El ajeno produce una relajación del músculo liso.

Colerético: por el hecho de aumentar la secreción biliar, ejerce sobre el hígado una acción favorable, descongestiva y de estímulo de sus funciones. Resulta apropiado en los casos de insuficiencia hepática, y en la fase de convalecencia de las hepatitis víricas. En ensayos *in vitro* sobre hepatocitos e *in vivo* sobre ratón, se ha comprobado que el extracto metanólico de ajeno ejerce un efecto hepatoprotector frente a la toxicidad producida por acetaminofeno y tetracloruro de carbono. Parece ser que este efecto se debe a una inhibición de las enzimas microsomales.

Vermífugo potente: para infecciones parasitarias intestinales (teniasis, ascaridiasis, enterobiasis, toxocariasis, trichuriasis).

Emenagogo potente: actúa sobre el útero (matriz) provocando la menstruación; pero además, normaliza los ciclos.



Por vía tópica: se ha utilizado para el tratamiento de lesiones cutáneas, úlceras cutáneas, picaduras de insectos, dolores de cabeza, torceduras y dolores articulares y para detener hemorragias nasales.

Otras propiedades: diurético, antipalúdico, antiflatulento, insecticida.

1.7.10 CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al ajeno o a otras especies de la familia de las compuestas.
- Embarazo. El ajeno no debe usarse durante el embarazo debido a la ausencia de datos que avalen su seguridad.
- Lactancia. El ajeno no debe usarse durante la lactancia debido a la presencia de sustancias neurotóxicas que pueden acceder a la leche materna y producir efectos adversos en el lactante.
- Epilepsia. El ajeno debe usarse con precaución en caso de epilepsia debido al posible efecto neurotóxico de la tujona, que puede favorecer la aparición de convulsiones.
- Niños pequeños. Se debe tener especial cuidado al usar el aceite esencial puro y no sobrepasar nunca las dosis diarias recomendadas, ya que los aceites esenciales pueden resultar neurotóxicos y convulsivantes.



1.7.11 PRECAUCIONES

A dosis elevadas puede provocar temblores y convulsiones. Deben abstenerse del ajeno las mujeres embarazadas debido a su posible efecto abortivo, así como las lactantes ya que se elimina por la leche y resulta nocivo para el bebé. Tampoco conviene a quienes padecen úlcera gastroduodenal o gastritis.

Por sobredosis o uso prolongado pueden aparecer síntomas de toxicidad debido a la tuyaona. Sin embargo, este compuesto apenas se encuentra en los extractos acuosos de la planta, tales como la infusión. Se pueden preparar, también, extractos libres de tuyaona empleando etanol 30% (V/V) o CO₂ supercrítico. El aceite esencial puro no debe ser administrado por vía interna, debido a su elevada toxicidad.

La intoxicación se manifiesta con: espasmos gastrointestinales, vómitos, retención de orina, vértigo, temblores y convulsiones.

El consumo de bebidas alcohólicas elaboradas con aceite esencial de ajeno produce un síndrome denominado absintismo, que se caracteriza por trastornos nerviosos, gástricos y hepáticos, diferentes y más graves que el ALCOHOLISMO y que consisten en un principio en un aumento de la sensibilidad que al tacto llega a ser muy dolorosa; posteriormente le sigue una fase donde la característica principal es una insensibilidad general, debilitando el sistema digestivo, acompañada de fenómenos del tipo epiléptico y



graves alteraciones mentales, razón por la cual están prohibidas en muchos países. No así las bebidas de aperitivo preparadas con extractos de la planta con un bajo contenido en tuyona.

1.7.12 EFECTOS SECUNDARIOS

- Digestivas. La administración de grandes dosis puede producir con frecuencia náuseas, vómitos o espasmo abdominal.
- Neurológicas/psicológicas. Con menor frecuencia aparecen vértigos, cefaleas o convulsiones.
- Es altamente adictivo

1.7.13 INTERACCIONES

Fenotiazinas.

“El ajeno puede producir una disminución de los efectos farmacológicos de los fármacos antiepilépticos como las fenotiazinas debido al efecto epileptógeno de la tuyona.”¹⁸

1.7.14 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Se usa la droga pulverizada, infusiones/decocciones, extracto fluido, tinturas. Se aconseja tomar el ajeno media hora antes de las comidas.

No se aconseja el uso del aceite esencial puro debido a su toxicidad.

¹⁸ Ajeno mayor. URL disponible en:
[http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/voDocumentos/BF0ED8889267BF7FC1256B670057FB4F/\\$File/AJENJO.htm](http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/voDocumentos/BF0ED8889267BF7FC1256B670057FB4F/$File/AJENJO.htm) (fecha de acceso 16 de abril de 2007)



Las dosis diarias recomendadas son:

- Droga pulverizada: 1-2 g/8 horas.
- Infusión: 1-2 g/150 ml/8 horas.
- Extracto fluido, 1:1 (g/ml): 1-2 ml/8 horas.
- Tintura 1:5 (g/ml): 10-30 gotas /8 horas

1.7.15 PREPARACIÓN

1.7.15.1 Infusión diurética, digestiva y emenagoga: llamada también tisana 10 a 20 grs. de planta por litro de agua. Se deja reposar de tres a cinco minutos. Colar y beber lentamente. Para suavizar su amargor, se le puede añadir una cucharada de una de las siguientes plantas: regaliz, menta o anís. Endulzar con miel.

- Trastornos digestivos: tomar 1-2 tazas diarias, antes de las comidas.
- Trastornos de la menstruación: tomar 2 tazas diarias de esta tisana, durante la semana anterior a la fecha en que se espera la regla.

1.7.15.2 Tintura tónica y digestiva: macerar durante un día 30 gramos de hojas secas en 60 mililitros de alcohol a 60°. Agregar 60 mililitros de vino blanco. Después de 10 días, colar y filtrar. Beber de 20-30 gramos en un poco de agua, antes de las comidas.



1.7.15.3 Maceración: 100 g de flores secas en un litro de aceite de oliva. Dejar reposar durante un mes. Una cucharadita de este aceite en ayunas, y otra antes del almuerzo, para las afecciones de la vesícula biliar.

Cerveza antiparasitaria: se prepara con una parte de hojas de ajeno y 30 de cerveza y se deja macerar un día. Beber un vaso por comida.

1.7.15.4 Cataplasma: hervir hojas de ajeno, escurrirlas y machacarlas. Aplicar sobre las zonas afectadas para calmar dolores de cabeza o articulares.

1.7.15.5 Insecticida: la infusión de ajeno es un eficaz insecticida. Pueden rociarse con ella los animales domésticos y las plantas. Como loción aplicada sobre la piel, ahuyenta a los mosquitos. Y colocando ajeno seco en saquitos de tela entre la ropa, evita eficazmente la polilla.

1.7.16 USO CULINARIO.

En la cocina se utilizan las hojas frescas o secas, pulverizadas, para preparar platos de cerdo y de cordero, aunque se debe administrar en pequeñas cantidades. Se utiliza en estos platos, de difícil digestión, como sustituto del laurel. También se preparan vinos: wermut (como su nombre, en alemán), martini, stock, buton.



1.8 *Eisenia foetida* (Lombriz Roja Californiana)



1.8.1 CLASIFICACIÓN TAXONÓMICA

Reino: Animal

Subreino: Metazoos

Phylum: Protostomia

Grupo: Anelida

Orden: Oligochaeta

Familia: Lumbricidae

Especie: *Eisenia foetida*

1.8.2 GENERALIDADES

La lombriz roja vive normalmente en climas templados. Su temperatura corporal oscila entre los 19-20°C. Al nacer las lombrices son blancas, transcurridos 5 o 6 días se ponen rosadas y entre los 90 y los 120 días ya parecen adultas siendo de color rojizo y estando en condiciones de aparearse. Mide entre 8-10cm de longitud, y unos 3-5mm de diámetro. Posee el cuerpo alargado,



segmentado y con simetría bilateral. Pesa hasta aproximadamente 1,4 gramos.

1.8.3 MORFOLOGÍA

1.8.3.1 Anatomía Externa

Es un animal en forma de tubo hueco, atunelado, con ambos extremos idénticos formado por varios segmentos que se distinguen con facilidad por los surcos que rodean el cuerpo.

En el extremo anterior un lóbulo carnoso, el **prostomio**, se proyecta sobre la **boca**. Se acostumbra numerar los segmentos empezando en el extremo anterior, porque tanto las estructuras externas como las internas guardan una relación estrecha con él. En la región anterior del cuerpo de la lombriz de tierra se observa un engrosamiento de la piel de naturaleza glandular, llamado **clitelo** que se usa durante la reproducción. El clitelo segrega una sustancia que se endurece al secarse y forma la cáscara de los huevos. Excepto el primero y el último, cada segmento tiene cuatro pares de espinas quitinosas (**setas**); estas se mueven por medio de músculos retractores y protractores y se renuevan si son perdidas.

El cuerpo esta cubierto y protegido por una **cutícula** transparente delgada secretada por la **epidermis**, que se encuentra inmediatamente debajo de ella. La cutícula contiene numerosos poros que permite que las secreciones de las glándulas epidérmicas



unicelulares la traspasen y está marcada con **estriaciones** finas, haciendo que la superficie se vea iridiscente.

“Existen varias aberturas externas con tamaño y función diversos; la **boca** es una abertura en forma de una creciente situada en la mitad ventral del primer segmento; en el último extremo se encuentra la **abertura anal** ovalada.”¹⁹

1.8.3.2 Anatomía Interna

El cuerpo de la lombriz puede ser descrito como un tubo dentro de otro. El tubo interno, llamado “canal” o aparato digestivo, es separado de la parte de afuera (exterior) por la llamada “pared del cuerpo” y entre los dos “tubos” existe una separación o cavidad general llamada “**celoma**”.

Pared del Cuerpo.- Está formada, de adentro para fuera, para los adultos, por una cutícula que reviste a la epidermis seguida por un par de músculos, el más externo, el músculo circular, (que es como un anillo) y otro músculo llamado el músculo longitudinal y por último se encuentra el peritoneo que es una capa de células que separan a la pared del cuerpo del celoma.

La epidermis está constituida por una camada simple de células altas, no estratificadas, que secretan una sustancia de naturaleza quitinosa, transparente, bastante resistente y elástica

¹⁹ BOOLOOTIAN, Richard; *Zoología: Biblioteca Científica y Tecnológica*; Editorial Limusa, S.A.; Tomo II; Primera Edición; 1989; pag 173-178



denominada **cutícula**, que reviste y protege externamente el cuerpo de la lombriz.

En la epidermis se encuentran numerosas glándulas unicelulares, que secretan un mucus que es expelido al exterior por medio de canalículos de la cutícula, facilitando la respiración y el deslizamiento de la lombriz en el suelo.

Además posee células sensoriales al tacto y células fotorreceptoras capaces de detectar diferentes tonalidades de luz.

Luego, debajo de la epidermis se encuentran pequeñas y numerosas células en forma de cuña, llamadas células basales, que aparentemente tienen la función de sustituir las células muertas de la epidermis o también sirven para la regeneración dando la apariencia de una zona pseudo estratificada o una pseudo estratificación de la epidermis.

Completando la pared del cuerpo, continúan dos estratos musculares. El primero formado por fibras dispuestas en sentido circular y por debajo la segunda capa muscular que está constituida por fibras dispuestas en sentido longitudinal al cuerpo de la lombriz.

El celoma.- Está envuelto por el peritoneo que es el límite de la pared del cuerpo con el celoma. Como las lombrices no tienen esqueleto duro, la forma de su cuerpo es mantenida a través de la elasticidad de la pared del cuerpo y de la presión del líquido celomático, formando el llamado “**Esqueleto Hidrostático**”.



El celoma internamente está limitado por la pared del cuerpo.

Este celoma presenta una enorme cavidad (llamada cavidad del cuerpo) que envuelve al tubo digestivo (tubo de adentro). El celoma está dividido en compartimientos por membranas transversales de tejido conjuntivo y muscular, llamados septos que corresponde externamente a los “surcos” que dividen al cuerpo de la lombriz. Ocupando todo el celoma existe un líquido lechoso, viscoso, algunas veces colorido, maloliente, denominado “líquido celomático” formado por gránulos de pigmentos, elementos celulares con función de defensa o fagocitosis y fragmentos de músculos degenerados con función nutritiva (proteínas).

“Unas perforaciones existentes en los septos permiten el flujo del líquido celomático de un compartimiento para otro, de modo que, en la ausencia de un esqueleto rígido, el cuerpo de la lombriz puede mantener la turgencia que da consistencia a su cuerpo.”²⁰

1.8.3.2.1 Sistema Digestivo

Está constituido por un tubo que recorre el cuerpo de la lombriz desde la boca hasta el ano. La boca, por medio de una corta cavidad bucal se comunica con una faringe muscular protráctil que funciona como una bomba de succión donde posee glándulas que producen una saliva. Estas glándulas originan enzimas proteolíticas que humedecen los alimentos los cuales son llevados hacia el

²⁰ CHANDUVI, Roger; *Compostaje y Vermicompostaje Piramidal*; Versión en CD-ROM; Piura-Peru; 2002.



esófago, que es recto y ampliado. Consta de cavidad oral, faringe muscular gruesa, un tubo recto y angosto, el esófago; un agrandamiento de la pared delgada, el buche; una molleja de pared muscular gruesa y el intestino, de pared delgada. Su boca succiona los alimentos, pues no posee dientes. Lateralmente en las paredes del esófago se abren tres pares de glándulas calíferas (tres pares) denominadas “órganos de Morren”. Estas glándulas secretan un líquido lechosos, rico en Calcio, que son cristales de calcita los que ejercen acción neutralizante.

1.8.3.2.2 Sistema Nervioso

En las lombrices es de tipo ganglionar escalariforme. El sistema nervioso central está formado por un cerebro bilobado, es decir formado por la fusión de dos ganglios formado en la región anterior encima de la faringe que se une a los ganglios de la cadena nerviosa ventral, a través de dos nervios que envuelven al esófago, en la forma de un anillo, llamado “anillo periesofágico”. La cadena nerviosa ventral está constituida en cada segmento por dos ganglios que están interligados entre sí y además con los pares de ganglios existentes en cada anillo, dando al conjunto un aspecto de escalera. De allí su denominación “Sistema Nervioso Escalariforme”.

De los ganglios de cada cadena nerviosa ventral parten 3 pares de nervios laterales con ramificaciones en todos los tejidos de la pared del cuerpo. En la epidermis están localizados los órganos de los sentidos formados por células sensitivas y fotoreceptivas y



fibras nerviosas. Estos órganos de los sentidos son más abundantes en las extremidades anterior y posterior de la lombriz, transmitiendo al cerebro y, a partir de éste, todos los impulsos nerviosos de las fibras sensitivas y motoras.

1.8.3.2.3 Aparato Circulatorio

El aparato circulatorio es bastante desarrollado. Está constituido por un sistema cerrado de vasos sanguíneos y capilares. Básicamente el aparato circulatorio de la lombriz está formado por un vaso dorsal y otro ventral, que recorren todo su cuerpo acompañando al tubo digestivo. Paralelamente a la cadena ventral del sistema nervioso corren dos vasos que son completados por un quinto situado por debajo de ellos. En la región del esófago, esos vasos son interligados por 5 vasos dilatados y contráctiles conocidos como corazones periesofagianos que funcionan como una bomba de movimientos rítmicos impulsando la sangre de los vasos dorsales hacia los vasos ventrales.

La sangre está constituida por un plasma líquido con raros corpúsculos libres debido a la presencia de hemoglobina, pigmento respiratorio disuelto en él. El plasma sanguíneo, por esto, tiene una coloración rojiza. La sangre, al circular por los vasos capilares entre las células epidérmicas, junto a la cutícula humedecida de la pared del cuerpo de la lombriz, recibe el oxígeno y elimina el gas carbónico. El oxígeno se combina con la hemoglobina del plasma sanguíneo que es así llevado para todos los órganos.



1.8.3.2.4 Sistema Respiratorio

La lombriz no posee un sistema respiratorio organizado, obtiene oxígeno y libera bióxido de carbono a través de muchos capilares que se encuentran inmediatamente debajo de la cutícula de la piel, de ahí que necesiten tenerla húmeda en forma continua para poder captar el oxígeno, e incluso el nitrógeno del medio donde se encuentran; por lo que si esta muy seco o demasiado mojado pueden llegar a morir por desecación o asfixia.

1.8.3.2.5 Sistema Excretor

La mayor parte de los productos de desecho salen del cuerpo por varias pares de tubos enroscados (**nefridios**) en cada segmento, excepto en los tres primeros y en el último. Cada nefridio ocupa parte de dos segmentos sucesivos; un embudo ciliado (**nefroostomo**) en un segmento esta conectado por un tubo ciliado delgado a la parte principal del nefridio, que esta en el segmento posterior a él y consta de tres asas. Los cilios del nefroostoma y del nefridio, crean una corriente que saca el material de desecho del líquido celómico; otros desechos se reciben directamente de los vasos sanguíneos que rodean al nefridio. Estos productos excretores (amoníaco, urea, creatinina) son finalmente transportados hacia fuera a través del **nefridiostoma**. Los nefridios en la lombriz de tierra cumplen la misma función que los riñones en los organismos superiores.



1.8.3.2.6 Sistema Reproductor

Las lombrices son hermafroditas (tienen órganos sexuales femeninos y masculinos). A pesar de esto, no se autofecundan, por lo que es necesaria una reproducción cruzada entre dos individuos, con intercambio de esperma. Una lombriz puede empezar a reproducirse a los tres meses de nacida o cuando presenta el clitelo, que es una estructura gruesa ubicada en el primer tercio de su cuerpo (cerca de la cabeza).

Al llevarse a cabo la fecundación, en cada lombriz se forma un capullo, del cual nacerán de 4 a 20 lombrices (lo mas común es de 4 a 6) después de 12 días.

Las lombrices recién nacidas son de color blanco y de la misma forma que sus padres, aunque mas pequeñas (menos de 0.5 cm.). Una lombriz adulta puede vivir como máximo 16 años y generar, en promedio, 1,500 lombrices.

1.8.4 LOCOMOCION

Generalmente se mueven sobre el suelo o en el interior de sus galerías por medio de 4 pares de pelos o cerdas microscópicas existentes en cada anillo. Esos pelos o cerdas que tienen la función de los pies en los artrópodos, están inseridos en la fuerte musculatura del cuerpo, a través de músculos que permiten movimientos de contracción y expansión, de forma armoniosa y conjugada con el sistema muscular principal.



La locomoción puede ser de tipo peristáltico, caracterizado por los reflejos táctiles que tienen inicio con el contacto de cara ventral del cuerpo de la lombriz con el suelo. Una onda progresiva da inicio a la extremidad anterior “cabeza” de la lombriz con la contracción de la musculatura circular que provoca el fuelle seguida de una onda de engrosamiento propia de la contracción de la musculatura longitudinal. Las cerdas de la parte dilatada se quedan, entonces, con relación al suelo relajadas o distendidas y apoyadas en forma de pies; de este modo, la contracción siguiente de la musculatura circular fuerza a la parte anterior a los pies, a moverse para el frente o hacia delante. En resumen, la contracción de la musculatura circular provoca elafilamiento del cuerpo de la lombriz y la **contracción de la musculatura longitudinal**, el engrosamiento.

“En ese proceso, también es importante, la turgencia, la presión hidrostática del líquido celomático.”²¹

1.8.5 HABITAT

Las lombrices californianas son epigeas, habitan en los primeros 50 cm. del suelo, por tanto es muy susceptible a cambios climáticos, pero muy tolerante a la inundación temporal.

Cuando la lombriz cava túneles en el suelo blando y húmedo, succiona o chupa la tierra con la faringe evaginada o bulbo musculoso. Digiere de ella las partículas vegetales o animales en

²¹ CHANDUVI, Roger, *op cit*



descomposición y vuelve a la superficie a expulsar por el ano la tierra.

La lombriz californiana se alimenta de residuos animales, vegetales y minerales. Antes de comer tejidos vegetales los humedece con un líquido parecido a la secreción del páncreas humano, lo cual constituye una predigestión.

1.8.5.1 Humedad y aireación

Prefiere los suelos sueltos de la capa superficial del suelo (humus). Para la supervivencia de las lombrices, la humedad debe estar entre el 70 y 80%.

Si el sustrato está empapado, con una humedad superior al 85 % la oxigenación es insuficiente. La falta de aireación, hace que el consumo de alimento se reduzca, y que las lombrices entren en un período de latencia, se detienen los apareamientos y aumenta el tiempo de maduración de las cápsulas.

Una humedad por debajo de 70 % constituye una condición desfavorable. Al estar el sustrato seco, se dificulta el deslizamiento del animal a través del medio, así como la ingestión del alimento.

Niveles de humedad inferior al 55 % o superior al 95%, resultan mortales para las lombrices.



1.8.5.2 Temperatura

La temperatura considerada óptima para el desarrollo de las lombrices, oscila entre 18° a 25°C. Cuando la temperatura desciende por debajo de 15°C las lombrices entran en un período de latencia, disminuyendo su actividad. Van dejando de reproducirse y crecer, y los espermátóforos no eclosionan hasta que se presentan condiciones favorables.

“Temperaturas por encima de los 35°-40°C o por debajo de los 4°C le resultan mortales para el animal.”²²

1.8.5.3 Luz

En la naturaleza, las lombrices de tierra se desplazan por las praderas a través de los túneles que excavan, buscando las zonas húmedas. Por eso, en periodos de lluvia intensa, es frecuente encontrarlas debajo de piedras, etc.

La lombriz de tierra es fotofóbica (huye de la luz del sol), pues los rayos ultravioleta matan a los animales en pocos segundos. Posee unos sensores en la epidermis, que les ayudan a detectar la procedencia de la luz y huir de ella.

²² Cultivo de Lombrices Californianas (PARTE1). URL disponible en: http://www_clubacuaristascba_org-imagenes-notas-lombri01_jpg2.htm (fecha de acceso 02 de Junio de 2007)



Por otro lado, la luz directa del sol, aumenta la temperatura del medio, llegando a alcanzarse temperaturas mortales si el animal no tiene posibilidad de huir.

1.8.5.4 pH

La lombriz prefiere los suelos neutros a ligeramente alcalinos (pH entre 6,5 y 7,5). Fuera de esta escala, la lombriz entra en una etapa de latencia. A pH ácido en el sustrato puede desarrollarse una plaga conocida como planaria, por lo que el pH neutro es el más óptimo para la supervivencia de las lombrices.



CAPITULO II

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 MATERIALES

- Balanza Analítica Mettler AJ100, sensibilidad 0.0001g (1-100g)
- Balanza OHAUS, sensibilidad 0.1g
- Baño María MEMMERT, sensibilidad 0.1°C. (0-100°C)
- Baño María NEW LINE (37°C)
- Desecador AUF VAHUUM GEPRUFT
- Estereoscopio MGC-10, lentes objetivos de 0.6,1,2,4,7x; lentes oculares de 14x.
- Estufa MEMMERT, sensibilidad 1°C (30-200°C)
- Estufa 105°C NEW LINE 790C
- Material de vidrio
- Túnel de secado, hecho artesanalmente

2.3 REACTIVOS

- Ácido clorhídrico 1%
- Ácido clorhídrico 5%



- Ácido clorhídrico concentrado (37%)
- Ácido pícrico
- Ácido sulfúrico al 50%
- Ácido sulfúrico concentrado
- Agua destilada
- Albendazol MK® en forma de suspensión de albendazol, fabricado y comercializado por Tecnoquímicas S.A., lote 6C1243.
- Alcohol amílico
- Alcohol potable
- Anhídrido acético
- Cloroformo
- Cloruro de sodio sobresaturada
- Cloruro férrico al 1% en agua
- Dimetil-sulfóxido (DMSO)
- Extracto alcohólico de ajeno
- Hidróxido de amonio concentrado
- Hidróxido de sodio al 5%
- Metanol



- Ninhidrina al 0.002% en alcohol
- Padrax® en forma de citrato de piperazina anhidra, fabricado por el Laboratorio GlaxoSmithKline Panamá, lote PA037BK1
- Reactivo de Dragendorf
- Reactivo de Kedde
- Reactivo de Marmé
- Reactivo de Mayer
- Reactivo de Wagner
- Reactivo del ácido fosfomolíbdico
- Reactivo del ácido fosfowolfrámico
- Revelador de Liebermann-Burchard
- Solución gelatina-sal
- Sulfato de sodio anhidro
- Tintura de ajeno al 10%



2.3 TÉCNICAS

2.3.1 RECOLECCIÓN Y SELECCIÓN MATERIAL VEGETAL

Se recolectó las partes aéreas de la planta en horas tempranas de la mañana, en el mes de abril en el sector de Zhapacal vía al Estadio Municipal de la ciudad de Azogues.

Luego se procedió a la selección de las partes de interés, hojas y eliminación de las materias extrañas, otras especies de plantas e impurezas mecánicas, que se llevaron inmediatamente al laboratorio para su posterior estudio.

2.3.2 SECADO

2.3.2.1 METODOS DE SECADO

El secado es la etapa más crítica e importante. En general se secan todas las plantas a excepción de aquellas que se va a extraer aceites esenciales, tinturas homeopáticas y algunos extractos.

2.3.2.2 MÉTODO NATURAL

2.3.2.2.1 Desecación al aire libre.

La planta se secó en un lugar cubierto con techo, pues se debe evitar el secado al sol directo porque la luz ultravioleta puede alterar los principios activos, volatilizarlos y perder sobre todo las esencias, además puede alterarse el color y aspecto de la droga.



La aireación fue constante, porque es importante que el aire humedecido por la evaporación del agua que se libera de la planta a secar sea renovado.

El tiempo de secado varía según la planta, la aireación que reciba durante el proceso, la temperatura y humedad del aire, y generalmente es mayor a ocho días. En el caso de la planta en estudio, el tiempo de secado fue de tres semanas.

2.3.2.3 MÉTODO ARTIFICIAL

El secado con calor artificial permite un control de la temperatura, de la humedad ambiental y del tiempo que dura la operación.

2.3.2.3.1 Túnel de secado

Consisten en recipientes móviles o bandejas que circulan en sentido contrario al aire caliente, que se vuelve progresivamente más caliente desde la entrada hasta la salida. Consta de 4 niquelinas y 3 ventiladores. Las niquelinas calientan el aire formado por los ventiladores, estos últimos permiten la renovación del aire caliente. La temperatura de desecación no debe exceder los 45°C y el tiempo depende de los factores mencionados anteriormente. El tiempo de secado fue de tres horas a 45°C. (VER ANEXO1)



2.3.3 PULVERIZADO Y TAMIZADO

Para la pulverización de la planta se empleó un mortero de porcelana, y una vez obtenido el tamaño de la partícula necesario (no menor a 3mm) se procedió a tamizar empleando un colador de cocina.

2.3.4 DETERMINACIÓN DEL CONTENIDO DE HUMEDAD – Norma INEN (en estudio)

Se entiende por “humedad” al agua libre que contiene el material vegetal.

2.3.4.1 MÉTODO GRAVIMÉTRICO

Este método consiste en calentar una muestra vegetal homogénea previamente desecada, triturada y pesada; a una temperatura de 105°C durante una hora de secado. Luego se deben realizar pesadas sucesivas hasta conseguir peso constante, es decir que la diferencia entre dos pesada consecutivas no debe ser mayor a 0.5mg/g de muestra.

2.3.4.2 Procedimiento

Pesar 2g de muestra y transferir a una cápsula de porcelana previamente tarada y seca a 105°C por tres horas. La cápsula de porcelana se pone en una desecadora donde se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se pesa; colocando nuevamente en la



estufa durante 1 hora. Repetir el procedimiento hasta obtener masa constante.

2.3.4.3 Cálculos

$$H = \frac{M2-M1}{M} \times 100$$

Donde:

M2: masa de la cápsula con la muestra de ensayo (g)

M1: masa de la cápsula con la muestra de ensayo desecada (g)

M: masa de la muestra de ensayo (g)

2.3.4.4 Informe de resultados

Los resultados se aproximan hasta la décima cifra. El ensayo se realiza por duplicado y se informa el promedio de las dos determinaciones del porcentaje de humedad.

2.3.5 DETERMINACION DE ACEITES ESENCIALES EN PLANTA FRESCA

2.3.5.1 Ensayo: triturar la planta fresca y percibir el incremento del aroma por los aceites liberados. Colocar algunas hojas del material triturado en un tubo de ensayo y hervir con agua, percibir si hay incremento del aroma y formación de gotas de aceite en la superficie.



2.3.6 PREPARACIÓN DEL EXTRACTO ALCOHÓLICO

Pesar 50g de planta seca y triturada.

Macerar con 150ml de etanol 70° por 24 horas a 25°C en el shaker.

Filtrar en caliente.

(VER ANEXO 2)

2.3.7 MARCHA FITOQUIMICA

El objetivo de la marcha fitoquímica es efectuar el estudio químico de las plantas para detectar varias clases de sustancias vegetales presentes en ellas como: alcaloides, flavonoides, saponinas, quinonas, taninos, compuestos fenólicos, triterpenos, esteroides, leucoantocianidinas, y cardiotónicos; que son las sustancias que con mayor frecuencia se ha comprobado que tienen relación con actividades biológicas específicas o que se utilizan como materias primas para el desarrollo de productos farmacéuticos.

“Se deben utilizar las siguientes convenciones para el reporte de resultados”²³

²³ MARTINEZ, A., et al., *Manual de Prácticas de Laboratorio de Farmacognosia y Fitoquímica*. Universidad de Antioquia. Facultad de Química y Farmacia. Departamento de Farmacia. Medellín. Colombia.



RESULTADO	ASIGNACION
Negativo	-
Dudoso	+/-
Positivo	+
Francamente positivo	++
No determinado	ND

SIGLAS

AA: aminoácidos

CF: compuestos fenólicos

TA: taninos

FL: flavonoides

TE: triterpenoides y/o esteroides

QU: quinonas

CA: cardiotónicos

AL: alcaloides

LE: lecucoantocinanidinas

La marcha fotoquímica se realizó según los flujogramas propuestos por Martínez A. (VER ANEXO 3)



2.3.7.1 ENSAYOS SOBRE LAS FRACCIONES “A”-“E”

2.3.7.1.1 ENSAYO DE LA NINHIDRINA PARA AMINOÁCIDOS (AA)

Ensayo: Tomar 2ml de muestra en un tubo de ensayo limpio. Añadir 2ml de la solución de ninhidrina al 2% en agua. Calentar la mezcla 5-10 minutos en baño de agua.

Interpretación de resultados: la aparición de color azul violáceo en el tubo después del calentamiento indica prueba positiva.

2.3.7.1.2 ENSAYO DE SHINODA PARA FLAVONOIDES Y OTRAS SUSTANCIAS CON EL NÚCLEO G-BENZOPIRONA (FL)

Ensayo: Tomar 1ml de muestra en un tubo de ensayo limpio. Añadir algunas limaduras de Magnesio y sujetar el tubo con una pinza. Añadir cuidadosamente por la pared del tubo, unas gotas de ácido clorhídrico concentrado (37%).

Interpretación de resultados: la aparición de coloraciones naranja a violeta es prueba positiva.

Referencia: 0.5 ml de solución patrón de morina



2.3.7.1.3 ENSAYO DE ROSENHEIM PARA LEUCOANTOCIANIDINAS (LE)

Ensayo: Tomar 1ml de muestra en un tubo de ensayo limpio. Añadir cuidadosamente por la pared del tubo, 0.5ml de ácido clorhídrico concentrado (37%). Mezclar. Calentar durante 10 minutos a 100°C y enfriar. Añadir 0.4ml de alcohol amílico y agitar. Dejar separar las fases.

Interpretación de resultados: la aparición de coloraciones desde carmesí oscuro al rosado débil en la fase amílica, se considera positivo.

2.3.7.1.4 ENSAYO DEL TRICLORURO FÉRRICO PARA COMPUESTOS CON HIDROXILOS FENÓLICOS (CF)

Ensayo: Tomar 1ml de muestra en un tubo de ensayo limpio. Añadir una gota de tricloruro férrico al 1% en agua o alcohol.

Interpretación de resultados: la aparición de coloraciones violeta, verde, o azul se considera prueba positiva.

Referencia: 0.5ml de solución patrón de ácido tánico

2.3.6.1.5 ENSAYO DE LA GELATINA-SAL PARA TANINOS (TA)

Ensayo: Tomar 1ml de muestra en un tubo de ensayo limpio. Añadir 10ml de solución gelatina-sal.



Interpretación de resultados: la formación de un precipitado indica prueba positiva. Centrifugar si es necesario.

2.3.7.1.6 ENSAYO DE LIEBERMANN-BURCHARD PARA TRITERPENOIDES Y/O ESTEROIDES CON GRUPOS DIENO CONJUGADOS REALES O POTENCIALES (TE)

Ensayo: Tomar 0.5ml de muestra clorofórmica en un tubo de ensayo limpio y seco. Añadir 0.5ml de anhídrido acético. Añadir cuidadosamente por la pared del tubo una gota de ácido sulfúrico concentrado.

Interpretación de resultados: la aparición de coloraciones violeta, verde, o azul se considera prueba positiva.

2.3.6.1.7 ENSAYO DE BORNGTRAGER PARA QUINONAS (QU)

Ensayo: tomar 2ml de muestra clorofórmica. Adicionar 1ml de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o amonio al 5% en agua. Agitar mezclando las fases y dejar en reposo hasta la separación de las fases.

Interpretación de resultados: si la fase acuosa alcalina (superior) se colorea de rosado (++) o rojo (+++) el ensayo se considera positivo.



2.3.7.1.8 ENSAYO DE KEDDE PARA GLICÓSIDOS CARDIOTÓNICOS (CA)

Ensayo: tomar 1ml de muestra y evaporar a sequedad. Redisolver en 1ml de alcohol. Añadir 0.5ml de reactivo de Kedde recién preparado (mezcla en partes iguales de las soluciones A y B).

Interpretación de resultados: se considera prueba positiva si aparece una coloración púrpura o violácea.

Referencia: 1ml de hidróxido de potasio al 5% en alcohol

2.3.7.1.9 ENSAYOS PARA ALCALOIDES (AL)

2.3.7.1.9.1 DRAGENDORF

Ensayo: tomar 2ml del extracto disuelto en un solvente orgánico y evaporar en baño de agua. Redisolver el residuo en 1ml de ácido clorhídrico al 1% en agua. Añadir 3 gotas del reactivo de Dragendorf.

Interpretación de resultados: opalescencia (+), turbidez definida (++) , precipitado (+++)

2.3.7.1.9.2 MAYER

Ensayo: tomar 2ml del extracto disuelto en un solvente orgánico y evaporar en baño de agua. Redisolver el residuo en 1ml de ácido clorhídrico al 1% en agua. Añadir 3 gotas del reactivo de Mayer.



Interpretación de resultados: opalescencia (+), turbidez definida (++) , precipitado (+++)

2.3.7.1.9.3 WAGNER

Ensayo: tomar 2ml del extracto disuelto en un solvente orgánico y evaporar en baño de agua. Redisolver el residuo en 1ml de ácido clorhídrico al 1% en agua. Añadir 3 gotas del reactivo de Wagner.

Interpretación de resultados: opalescencia (+), turbidez definida (++) , precipitado (+++)

2.3.7.1.9.4 ENSAYO CON SOLUCIÓN DE ÁCIDO FOSFOWOLFRÁMICO

Ensayo: tomar 2ml del extracto disuelto en un solvente orgánico y evaporar en baño de agua. Redisolver el residuo en 1ml de ácido clorhídrico al 1% en agua. Añadir 3 gotas de ácido fosfowolfrámico.

Interpretación de resultados: opalescencia (+), turbidez definida (++) , precipitado (+++)

2.3.7.1.9.5 ENSAYO CON SOLUCIÓN DE ÁCIDO FOSFOMOLÍBDICO

Ensayo: tomar 2ml del extracto disuelto en un solvente orgánico y evaporar en baño de agua. Redisolver el residuo en 1ml



de ácido clorhídrico al 1% en agua. Añadir 3 gotas de ácido fosfomolibdico.

Interpretación de resultados: opalescencia (+), turbidez definida (++) , precipitado (+++)

2.3.7.1.9.6 ENSAYO CON SOLUCÓN DE ÁCIDO PICRICO

Ensayo: tomar 2ml del extracto disuelto en un solvente orgánico y evaporar en baño de agua. Redisolver el residuo en 1ml de ácido clorhídrico al 1% en agua. Añadir 3 gotas de ácido pícrico

Interpretación de resultados: opalescencia (+), turbidez definida (++) , precipitado (+++)

2.3.7.1.9.7 ENSAYO CON EL REACTIVO DE MARMÉ

Ensayo: tomar 2ml del extracto disuelto en un solvente orgánico y evaporar en baño de agua. Redisolver el residuo en 1ml de ácido clorhídrico al 1% en agua. Añadir 3 gotas del reactivo de Marmé.

Interpretación de resultados: opalescencia (+), turbidez definida (++) , precipitado (+++)

2.3.7.1.10 DETERMINACIÓN DE PRINCIPIOS AMARGOS

El ensayo se realiza saboreando el vegetal y reconociendo el sabor de cada uno de estos principios, bien diferenciados al paladar.



2.3.8 RECONOCIMIENTO POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DE *Artemisia absinthium* L. (AJENJO)

La palabra “cromatografía” significa “Escribir en colores”, pues cuando fue desarrollada, los componentes separados eran colorantes. Desde 1930 ésta técnica comenzó a emplearse para separar sustancias incoloras y posteriormente se le añadieron técnicas que empleaban otros materiales diferentes del papel, material empleado en la técnica original.

La cromatografía es una técnica cualitativa y cuantitativa que ha alcanzado un alto grado de desarrollo en los laboratorios de química y bioquímica. Esta técnica puede ser empleada para separar compuestos químicos diferentes a partir de mezclas multicomponentes.

2.3.8.1 Fundamento

En la cromatografía ocurren dos fenómenos muy importantes que son los rectores del proceso de separación: la adsorción y la absorción.

Adsorción: es la retención de una especie química en los sitios activos de la superficie de un sólido, quedando delimitado el fenómeno a la superficie que separa las fases o superficie interfacial. Depende de la naturaleza de la sustancia adsorbida,



temperatura, naturaleza y estado de subdivisión del adsorbente y de la concentración.

Absorción: es la retención de una especie química por parte de una masa y depende de la tendencia que ésta tiene a formar mezcla o reaccionar químicamente con la misma.

2.3.8.2 Preparación de la placa cromatográfica

Se usan como soporte del adsorbente láminas de: vidrio, plástico o metálicos (aluminio). Además algunas placas contienen un indicador de fluorescencia: F_{254} o F_{366} (el número del subíndice indica la longitud de onda de excitación del indicador utilizado).

2.3.8.3 Aplicación de la muestra

La muestra se aplica en punto o mancha.

2.3.8.4 Desarrollo de la placa

Es el proceso mediante el cual las sustancias a separar son transportadas a través de la fase estacionaria (adsorbente) por la fase móvil (solvente, dependiente del componente a separar).

2.3.8.5 Detección o visualización

Si la muestra (mancha) no es coloreada se requiere de métodos que nos permitan visualizar el/los componentes presentes, proceso conocido como “revelado”, con el que se obtienen derivados coloreados o fluorescentes.



El revelado puede ser químico (por inmersión o rociado) o físico (ópticos). El revelado físico más empleado es la radiación UV.

Cuando se desarrolla el cromatograma el solvente alcanza una determinada altura en la placa y los componentes de la muestra se moverán a una distancia menor o igual a la del solvente. El cociente entre la distancia recorrida por el solvente y la recorrida por un determinado componente recibe el nombre de “Factor de retención” o “R_f”; pudiendo ser éste usado como criterio de análisis cualitativo.

2.3.9 DETERMINACIÓN DE LA DL50

2.3.9.1 BIOENSAYO DE TOXICIDAD EN *Artemia salina*

2.3.9.1.1 Introducción

Con este método, se evaluó la actividad biodinámica del extracto etanólico a diferentes concentraciones de *Artemisia absinthium* L (ajenjo), frente a las larvas de *Artemia salina* (crustáceo conocido como camarón de mar). Este crustáceo es un indicador de la actividad biológica de los extractos crudos de plantas superiores.

El resultado de mortalidad de las larvas significa la existencia de extractos crudos o compuestos químicos puros aislados, potencialmente activos. Se comprueba la existencia de actividad biológica con este bioensayo cuando el valor de DL50 de los extractos expresados en µg/ml es inferior a 1,000.



Artemia salina es un crustáceo de la subclase de los anostráceos conocido como camarón de mar habita en aguas salubres no oceánicas a temperaturas entre 20 y 30°C, siendo la ideal 26°C. Conforman el plancton de las aguas continentales salubres. Fue descubierta en Lymington, Inglaterra en 1755. Los huevos pueden permanecer metabólicamente inactivos durante largos períodos (incluso de varios años) en condiciones de total ausencia de agua y oxígeno, y a temperaturas por debajo del punto de congelamiento. Una vez que el entorno es adecuado, la eclosión no se demora más de unas horas. Al eclosionar, las larvas o nauplios tienen menos de 500 micras. Se alimentan de fitoplancton. En laboratorios y acuarios se les suele suministrar harinas de pescado, maíz o soja, o clara de huevo.

2.3.9.1.2 Fundamento

El hecho que muchos principios activos de plantas son tóxicos al camarón joven, cuando está expuesto y sujeto a elevadas dosis de material, le hace extremadamente útiles para realizar un screening general y luego continuar estudios de fraccionamiento.

2.3.9.1.3 Metodología

Se realizó a partir de la técnica desarrollada por Meyer 1982 usando camarones de agua salada *Artemia salina* Leach como



organismo de prueba. (op.cit *Manual de Técnicas de Investigación.* CYTED)²⁴

DIA 1

Incubación de huevos para la obtención de larvas. Se colocan aproximadamente 50mg de huevos de *Artemia salina* en un erlenmeyer con 350ml de agua de mar (preparar pesando 3.8g de sal comercial por cada 100ml de agua destilada y filtrar). Se coloca en un lugar con luz (artificial o natural) e incubar en estufa a 37°C por 24 horas, para que se produzca la eclosión

DIA 2

Preparación de extractos y adición de larvas. A partir del residuo seco del extracto etanólico obtenido por percolación de la especie vegetal, cada 20mg de peso se redisuelve en 2mL de agua destilada, para muestras polares, o en 0.5ml de DMSO (dimetil sulfóxido) y 1.5mL de agua destilada (lo que hace un total de 2mL), para muestras apolares.

A partir de esta solución se preparan disoluciones de 1000, 100 y 10ppm, transfiriendo a cada vial 500, 50 y 5µL respectivamente. Son tres viales por cada concentración (9 en total). Se hace un control para cada concentración con DMSO, procediendo de igual manera que para la muestra.

²⁴ CYTED, Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. *Manual de Técnicas de Investigación*. Editado por CYTED. 1995.



A cada vial se le agregan 10 nauplios. Luego se agrega agua de mar hasta completar 5 mL por vial. Incubar a 37°C por 24 horas.

DIA 3

Después de 24 horas se cuenta y anota el número de sobrevivientes en cada dilución.

2.3.9.2 DETERMINACIÓN DE LA DOSIS LETAL MEDIA (DL50)

Una vez realizado el ensayo, los datos emergentes del mismo nos deben permitir determinar la Dosis Letal Media (DL50). Para poder clasificar a la sustancia de ensayo de acuerdo al siguiente criterio de toxicidad:

DL50 superior a 1000 ppm.	=	Sustancia atóxica.
DL50 100 - 1000 ppm.	=	Sustancia medianamente tóxica.
DL50 10 - 100 ppm.	=	Sustancia tóxica.
DL50 menor a 10 ppm.	=	Sustancia muy tóxica.

“Estos criterios han sido adoptados en el Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímica de Argentina sobre la base de referencias bibliográficas y, sobre todo, después de haber ensayado más de 1.500 sustancias (extractos, aceites, fármacos, metales pesados, etc.).”²⁵

²⁵ Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímicas, (FCFB-UMSA), *Manual de Artemia salina*, No 003IIFB, jul-1998, Argentina.



Este estudio se lo evaluó mediante un ensayo estadístico de Chi cuadrado y regresión lineal.

2.3.10 PREPARACIÓN DE LA TINTURA DE AJENJO AL 10%

- Pesar 10g de droga seca y pulverizada. Humectar la droga con alcohol por 20 minutos
- Colocar en el fondo percolador un pedazo de algodón embebido en alcohol, y el equipo de venoclisis.
- Agregar la droga previamente pesada y humectada, y colocar sobre ésta un pedazo de papel filtro y canicas. Adicionar alcohol hasta un centímetro por encima de las canicas.
- Cubrir el percolador con papel aluminio. Dejar en reposo por 24 horas. (VER ANEXO4)
- Pasadas las 24 horas abrir la llave del equipo de venoclisis y dejar caer el líquido a un ritmo de 20 gotas por minuto en una probeta hasta recoger un volumen de 100ml, hasta que la droga se agote.
- Siempre se debe exprimir el marco (droga humedecida con el disolvente que esta en el percolador)
- Almacenar en un frasco ámbar, bien cerrado y rotulado.



2.3.11 EVALUACIÓN *IN VITRO* DE LA ACTIVIDAD ANTIHELMÍNTICA

Se realizó según la técnica *in vitro* de motilidad y supervivencia de la lombriz de tierra (Iyarreta M. Estudio preliminar de *Portulaca oleracea* L. como droga antihelmíntica. Tesis. Universidad de La Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos. 1996)²⁶. Se utilizó como modelo biológico lombriz terrestre del género rojo California, en estadio adulto con un tamaño comprendido entre 8-10cm de longitud, y unos 3-5mm de diámetro 6-9cm, suministradas por la Facultad de Agronomía de la Universidad de Cuenca.

Las lombrices se mantuvieron en un medio de cultivo rico en materia orgánica, a una temperatura de 25-27°C, humedad relativa del 80% y pH 7.

El diseño del experimento consistió en conformar cuatro grupos para las sustancias de ensayo (tintura de 2.5, 5, 10 y 20mg/ml), seis grupos de control positivo y un control negativo.

Los controles positivos consistieron en las formulaciones farmacéuticas comerciales citrato de piperazina 4, 10 y 20%, y albendazol al 0.5, 1 y 2%. El control negativo consistió en agua destilada.

²⁶ I. ARCE, Miguel. II. AVELLO, Eida. III. CAMACHO, Maria. IV. PEÑA, Fredy. V. SILVEIRA, Enrique. Actividad antihelmíntica in vitro de extractos de *Azadirachta indica* A Juss, *Momordica charantia* L. y *Chenopodium* (Teloxys) ambrosioides L. Weber. 2006. URL disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n111106.html> (fecha de acceso 15 de abril de 2007)



Para todas las sustancias de ensayo y controles se siguió la siguiente metodología:

Inmediatamente antes del desarrollo del experimento, las lombrices se extraen cuidadosamente del medio de cultivo y se transfieren a un recipiente con agua destilada para ser lavadas (VER ANEXO 4). Seguidamente se colocan en número de 6 en una de caja de Petri, identificadas según los grupos experimentales y controles. A continuación se añaden las sustancias de ensayo y los controles en un volumen de 10mL.

La actividad antihelmíntica se evalúa mediante la observación directa y con el auxilio de microscopio estereoscópico y consiste en detectar en las lombrices cambios en la motilidad y alteraciones en el tegumento hasta la muerte en función del tiempo (motilidad y supervivencia), según los siguientes criterios:

- Parálisis: tiempo transcurrido desde el inicio del experimento hasta que los movimientos de las lombrices cesan más allá de su motilidad normal
- Muerte: tiempo transcurrido desde el inicio del experimento hasta que se comprueba la muerte de las lombrices, colocando éstas durante 10 segundos en tubos de ensayos de 25mm de diámetro conteniendo 10mL de agua destilada a 45°C, lo que provoca la estimulación e induce movimientos en los vermes si aún



se encuentran vivos. Esta prueba se realiza cada 5 minutos después de detectada la parálisis.

Este ensayo se evalúa mediante el análisis estadístico “t” student.



CAPITULO III

3. RESULTADOS Y DISCUSION

3.1 CARACTERIZACION DE LA DROGA

3.1.1 Análisis macroscópico:

Hojas:

- Color de la hoja: has y envés de color verde blanquecino
- Consistencia: lisa
- Olor: amargo
- Sabor: amargo
- Presencia de vellosidades: si
- Forma de la hoja: pinada
- Borde de la hoja: entero
- Base foliar: aguda
- Disposición de las hojas: alternas (simples)



3.2 MARCHA FITOQUÍMICA

ACEITES ESENCIALES	Determinación de aceites esenciales en planta fresca	+
HUMEDAD	Método gravimétrico	11%
FILTRADO FRACCÓN "A"		
AMINOACIDOS (AA)	Ensayo de la Ninhidrina	-
FILTRADO ACUOSO 1		
FLAVONOIDES (FL)	Ensayo de Shinoda	+
LEUCOANTOCIANIDINAS (LE)	Ensayo de Rosenheim	++
FILTRADO ACUOSO 2		
COMPUESTOS FENÓLICOS (CF)	Ensayo del tricloruro férrico	++
TANINOS (TA)	Ensayo de la gelatina-sal	-
FRACCIÓN "B"		
TRITERPENOIDES Y/O ESTEROIDES CON GRUPOS DIENO CONJUGADOS REALES O POTENCIALES (TE)	Ensayo de Liebermann-Burchard	++
GLICÓSIDOS CARDIOTÓNICOS (CA)	Ensayo de Kedde	-
QUINONAS (QU)	Ensayo de Borngrager	-
FLAVONOIDES (FL)	Ensayo de Shinoda	+
FRACCIÓN "C"		
GLICÓSIDOS CARDIOTÓNICOS (CA)	Ensayo de Kedde	-
TRITERPENOIDES Y/O ESTEROIDES CON GRUPOS DIENO CONJUGADOS REALES O POTENCIALES (TE)	Ensayo de Liebermann-Burchard	-
ALCALOIDES (AL)	Dragendorf	++
	Mayer	+
	Wagner	+
	Ensayo con solución de ácido	++



	fosfowolfrámico	
	Ensayo con solución de ácido fosfomolibdico	+
	Ensayo con solución de ácido pícrico	++
	Ensayo con reactivo de Marmé	-
FRACCIÓN “D”		
FLAVONOIDES (FL)	Ensayo de Shinoda	-
GLICOSIDOS CARDIOTONICOS (CA)	Ensayo de Kedde	-
LEUCOANTOCIANIDINAS (LE)	Ensayo de Rosenheim	-
TRITERPENOIDES Y/O ESTEROIDES CON GRUPOS DIENO CONJUGADOS REALES O POTENCIALES (TE)	Ensayo de Liebermann-Burchard	-
ALCALOIDES (AL)	Dragendorf	-
	Mayer	-
	Wagner	-
	Ensayo con solución de ácido fosfowolfrámico	-
	Ensayo con solución de ácido fosfomolibdico	-
	Ensayo con solución de ácido pícrico	-
	Ensayo con reactivo de Marmé	-
FRACCIÓN “E”		
FLAVONOIDES (FL)	Ensayo de Shinoda	+
LEUCOANTOCIANIDINAS (LE)	Ensayo de Rosenheim	++
COMPUESTOS FENÓLICOS (CF)	Ensayo del tricloruro férrico	+
TANINOS (TA)	Ensayo de la	-



	gelatina-sal	
ALCALOIDES	Dragendorf	+
	Mayer	+
	Wagner	-
	Ensayo con solución de ácido fosfowolfrámico	++++
	Ensayo con solución de ácido fosfomolibdico	++++
	Ensayo con solución de ácido pícrico	++++
	Ensayo con reactivo de Marmé	++
PRINCIPIOS AMARGOS	Principios amargos	+

De lo observado en los resultados anteriores se concluye que la planta cumple con los estándares de humedad relativa que deben estar entre:

“8-14% para garantizar su conservación y evitar su deterioro”²⁷.

En la marcha fitoquímica realizada, se determinó de acuerdo a la tabla anterior la presencia cualitativa de una considerable variedad de **alcaloides, aceites esenciales, leucoantocianinas, flavonoides, compuestos fenólicos, triterpenos y/o esteroides, y principios amargos.**

Los **alcaloides** (pirrolizidínicos: presentes en diferentes familias botánicas, especialmente *Asteraceae* y *Boraginaceae*) son

²⁷ ASTUDILLO, Adelina. *Manual de Prácticas de Farmacognosia*. Universidad de Cuenca. Facultad de Ciencias Químicas. Escuela de Bioquímica y Farmacia. Cuenca. Ecuador.



sustancias muy tóxicas que carecen de aplicación a la terapéutica. Sin embargo es necesario conocer cuales son las plantas que contienen este tipo de alcaloides con objeto de limitar su empleo o en todo caso, establecer las dosis máximas toleradas.

Los **aceites esenciales** están formados principalmente por terpenos, monoterpenos y sesquiterpenos: hidrocarburos, alcoholes, cetonas terpénicas (**tuyona, isotuyona**: posiblemente responsables de la actividad antiparasitaria), monoterpenol (**tuyol**).

Triterpenos y esteroides tienen propiedades hemolíticas debido a que alteran la permeabilidad de las membranas biológicas resultando tóxicas para animales de sangre fría (lombriz)

3.3 RECONOCIMIENTO POR CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA DE *Artemisia absinthium* L. (AJENJO)

$$R_f = 0.375$$

“El R_f para la **Absinthina** es de **0.3 – 0.4**, dado por una mancha de color amarillo ocre.”²⁸

El R_f encontrado en la práctica, **0.375**, nos indica la presencia de absinthina en la especie vegetal motivo de estudio; lo cual nos lleva a concluir que se trata de ***Artemisia absinthium* L. (AJENJO)**. (VER ANEXO 6)

²⁸ MARTINEZ, A.op cit



3.3 DETERMINACIÓN DE LA DL50

3.3.1 BIOENSAYO DE TOXICIDAD EN *Artemia salina*

Para determinar la DL50 se tomó diferentes pesos para obtener el rendimiento del extracto seco. (VER ANEXO 7)

Los datos obtenidos de la exposición de *Artemia salina* a la droga se muestran a continuación:

TABLA 3.3.1.1 EXTRACTO DE *Artemisia absinthium* L (ajeno)

DILUCIÓN	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos
1000ppm	2	8	1	9	0	10
100ppm	0	10	0	10	3	7
10ppm	0	10	0	10	0	10

TABLA 3.3.1.2 CONTROL DE DMSO

DILUCIÓN	ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos
1000ppm	2	8	2	8	0	10
100ppm	2	8	0	10	1	9
10ppm	0	10	0	10	0	10

TABLA 3.3.1.3 CONTROL DE AGUA DE MAR

ENSAYO 1		ENSAYO 2		ENSAYO 3	
Muertos	Vivos	Muertos	Vivos	Muertos	Vivos
0	10	0	10	0	10



Luego de realizar el diseño estadístico correspondiente a Chi cuadrado se pudo determinar que no todos los valores están dentro de lo ideal, sin necesidad de discriminar algunos de ellos, excepto uno de los ensayos del extracto de la planta en estudio a la concentración de 100ppm donde se observa que murieron 3 de 10 nauplios.

La DL50 se obtuvo por medio de la prueba estadística de análisis de regresión lineal, con la que se consiguió un valor de **4641.59ppm** determinada por la ecuación **$y = 30x - 60$** , lo que indica que se trata de una sustancia **atóxica**, y por lo tanto puede ser empleada para continuar con programas de investigación farmacológica. Para ello se realizó el cálculo a través del software Microsoft Excel Windows XP. (FIGURA 3.3.1.4)

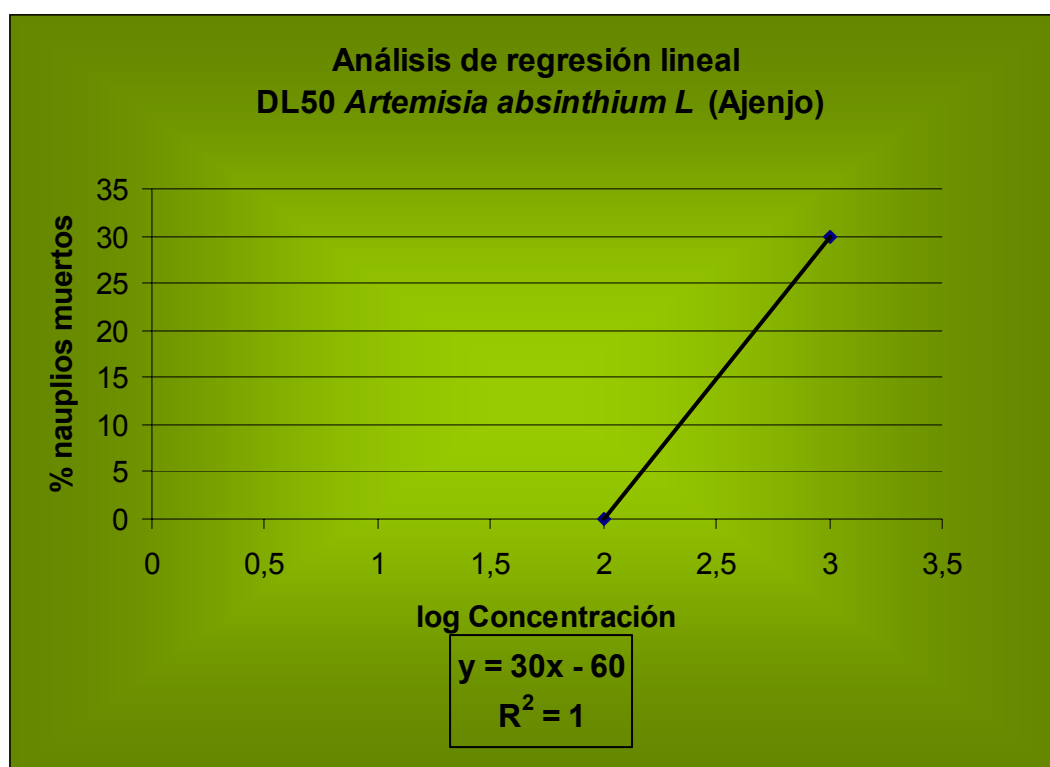




FIGURA 3.3.1.4

3.4 EVALUACIÓN *IN VITRO* DE LA ACTIVIDAD ANTIHELMÍNTICA

3.4.1 CONTROL NEGATIVO

TABLA 3.4.1.1 AGUA DESTILADA

AGUA DESTILADA	
Nº animales muertos	TIEMPO (min)
0	30
0	60
0	90
0	120
0	180
0	240
Total: 0	-

El agua destilada se empleó como control negativo debido a que es un solvente inerte que no modifica las características de la lombriz, y por lo tanto su uso no significa una interferencia en la determinación de la actividad antihelmíntica de los controles positivos y la droga en estudio. Por tanto serviría para que se consideren las condiciones ambientales o casuales del ensayo. (VER ANEXO 8)

La tabla 3.4.1 muestra claramente que después de un lapso de 4 horas, tiempo total del ensayo, no murió ninguna de las lombrices.



3.4.2 CONTROLES POSITIVOS

3.4.2.1 ALBENDAZOL

TABLA 3.4.2.1.1

0.5%		1%		2%	
Nº animales muertos	TIEMPO (minutos)	Nº animales muertos	TIEMPO (minutos)	Nº animales muertos	TIEMPO (minutos)
1	105	1	21	1	2
3	123	2	32	2	5
2	141	1	47	2	9
		1	51	1	27
		1	57		
Total: 6	Promedio: 123	Total: 6	Promedio: 41,6	Total: 6	Promedio: 10,75

Como se puede observar en la tabla 3.4.2.1.1, al emplear la solución de albendazol al **2%** se produce un tiempo promedio de supervivencia de las lombrices de **10.75 minutos**, lo cual muestra claramente la rapidez de la aparición del efecto farmacológico esperado. Si bien, las soluciones de menor concentración también producen el mismo efecto farmacológico pero en un tiempo superior; 41.6 y 123 minutos para las soluciones de 1 y 0.5% respectivamente. Esto nos deja como conclusión que probablemente la dosis ideal como antihelmíntico estaría entre 1,5 a 2 %. (VER ANEXO 9)

Análisis cualitativo



Al poner en contacto las lombrices con las soluciones de ensayo se realizaron las siguientes observaciones:

1. Contorsiones paroxísticas y la frecuencia de aparición de las mismas, esto para medir el grado de irritabilidad y de tetania.
2. Turgencia, para medir el grado de deterioro de las membranas y/o paredes del verme.

Según las observaciones realizadas sobre el albendazol se pudo apreciar un rápido estado de irritabilidad, seguido por múltiples contorsiones que terminan debilitando la fisiología del verme. Posteriormente se presentan estados de tetania que implicaría la existencia de un posible mecanismo causante de ese comportamiento. Este mecanismo se basa en el daño selectivo de los microtúbulos citoplasmáticos de las células intestinales de los nematodos pero no del huésped, ocasionando la ruptura de las células y la pérdida de funcionalidad secretora y absortiva. En consecuencia, se produce una acumulación de sustancias secretoras en el aparato de Golgi del parásito, disminuyendo la captación de glucosa y la depleción de los depósitos de glucógeno. Como muchas de las sustancias secretoras presentes en el aparato de Golgi son enzimas proteolíticas que se liberan intracelularmente, la consecuencia final es la autólisis de la célula intestinal y, finalmente, la muerte del gusano.



3.4.2.2 PIPERAZINA

TABLA 3.4.2.2.1

4%		10%		20%	
Nº animales muertos	TIEMPO (minutos)	Nº animales muertos	TIEMPO (minutos)	Nº animales muertos	TIEMPO (minutos)
2	90	2	49	2	44
4	180	1	57	1	50
		1	72	3	58
		2	80		
Total: 6	Promedio: 135	Total: 6	Promedio: 64.5	Total: 6	Promedio: 50.6

La tabla 3.4.2.2.1 muestra que al emplear la solución de piperazina al **20%** se produce un tiempo promedio de supervivencia de las lombrices de **50.6 minutos**. Además, las soluciones de menor concentración producen el mismo efecto farmacológico pero en un tiempo superior; 64.5 y 135 minutos para las soluciones de 10 y 4% respectivamente. Es importante indicar que previa la muerte de los animales se produjo la parálisis flácida de los mismos en los siguientes tiempos promedio: **28, 37 y 60 minutos** para las soluciones de piperazina al **20, 10 y 4%** respectivamente. Hay que aclarar que el efecto de la piperazina tiene un tiempo de latencia bastante extenso y por tanto resultaría muy deficiente su acción en infestaciones helmínticas debido al poco tiempo de permanencia de la sustancia junto al helminto, ya que esta requiere estar aproximadamente una hora como mínimo a la mayor concentración,



lo cual resultaría complicado que se cumpla *in vivo*. (VER ANEXO 10)

Análisis cualitativo

Al poner en contacto las lombrices con las soluciones de piperazina se observó:

1. Parálisis flácida , y
2. Secreción de líquido celomático.

Tal como se refiere en la literatura que indica que el efecto vermífugo de la piperazina, condicionaría que el espécimen pueda ser desalojado del tracto intestinal por el movimiento peristáltico. Además de lo que se conoce en la farmacodinamia de la piperazina, ésta actúa en la unión mioneural de los parásitos, compitiendo con la acetilcolina y antagonizando la contracción muscular de los áscaris producido por dicho transmisor químico. Además, actúa como agonista de receptores GABA que producen hiperpolarización de membrana de la célula muscular y subsiguiente parálisis del parásito.



3.4.2.3 *Artemisia absinthium* L (ajenjo)

TABLA 3.4.2.3.1

0.25%		0.5%		1%		2%	
Nº animales muertos	TIEMPO (minutos)	Nº animales muertos	TIEMPO (minutos)	Nº animales muertos	TIEMPO (minutos)	Nº animales muertos	TIEMPO (minutos)
1	31	2	23	4	15	2	11
1	42	1	25	2	22	3	15
1	48	2	26			1	22
3	82	1	42				
Total: 6	Promedio: 50,75	Total: 6	Promedio: 29	Total: 6	Promedio: 18.5	Total: 6	Promedio: 16

La tabla 3.4.2.3.1 nos permite apreciar que al emplear la solución de ajenjo al **2%** se produce un tiempo promedio de supervivencia de las lombrices de **16 minutos**, mientras que para la solución al **1%** el tiempo fue de **18.5 minutos**. Esto indica la rapidez de la aparición del efecto farmacológico buscado. Las soluciones de menor concentración también producen el mismo efecto farmacológico pero en un tiempo superior; 29 y 50.75 minutos para las soluciones de 0.5 y 0.25% respectivamente. Por tanto si se pudiera comparar con lo ocurrido con los patrones de referencia, se puede determinar un superior efecto frente a la piperazina y muy similar al del albendazol. (VER ANEXOS 11-12)

Análisis cualitativo

Se pudieron evidenciar tres reacciones al poner en contacto las lombrices con las soluciones de ensayo:



1. Contorsiones violentas y continuas: lo cual nos lleva a deducir que la sustancia es altamente irritante posiblemente debido a la alta concentración de principios amargos; entre ellos, tuyona, tuyol e isotuyona responsables de la actividad antihelmíntica. Además las contracciones observadas serían indicadores de la liberación de calcio celular lo cual produce una posterior tetania.
2. Turgencia: debido a que la lombriz se encuentra en un medio hipotónico, el disolvente (soluciones de *Artemisia absinthium* L (ajenjo)) atravesaría la pared corporal de la lombriz. Al realizar el estudio de la turgencia se llegó a encontrar una marcada captación de líquido con las soluciones de *Artemisia absinthium* L (ajenjo) al 0.25, 0.5, 1 y 2%. (VER ANEXO 13)
3. Pérdida de la forma cilíndrica: Un estado que causó sorpresa fue la pérdida de la consistencia y morfología del verme, pues inicia con un estado de turgencia revertido con una plasmólisis, esto deja en evidencia una marcada lesión de las membranas celulares de la pared corporal. Esto ocurrió en un tiempo promedio de 5 minutos para la solución de *Artemisia absinthium* L (ajenjo) al 2%. Este hecho se podría explicar de la siguiente manera: el líquido contenido en el cuerpo de la lombriz sería excretado a través de los poros de la cutícula debido a la diferencia de presión osmótica a uno y otro lado de la pared corporal del verme. Teniéndose como resultado el



aplanamiento y muerte de la lombriz, este último hecho se reveló por ausencia de respuesta al estímulo térmico empleado. (VER ANEXO 14)

3.5 ESTUDIO ESTADISTICO COMPARATIVO

Para el presente estudio empleamos el paquete estadístico de Microsof Excel. Windows XP, utilizando la prueba “t” para dos muestras suponiendo varianzas desiguales que nos ayudó a aceptar o descartar la hipótesis nula. Para ello se establecen las siguientes alternativas:

PARÁLISIS

Ho: el efecto de parálisis de *Artemisia absinthium* L (ajenjo) es menor o igual al encontrado con la Piperazina.

H1: el efecto de parálisis de *Artemisia absinthium* L (ajenjo) es mayor al de la Piperazina.

Si la media de la muestra (en valor absoluto) es menor o igual a la media del patrón, se acepta Ho, indicando que no hay diferencias estadísticamente significativas. Caso contrario si la media de la muestra (en valor absoluto) es mayor a la del patrón se rechaza Ho y se acepta H1.

MUERTE

Ho: el efecto de muerte de *Artemisia absinthium* L (ajenjo) es menor o igual al encontrado con el albendazol.



H1: el efecto de muerte de *Artemisia absinthium* L (ajenjo) es mayor al del albendazol.

Si la media de la muestra (en valor absoluto) es menor o igual a la media del patrón, se acepta H_0 , indicando que no hay diferencias estadísticamente significativas. Caso contrario si la media de la muestra (en valor absoluto) es mayor a la del patrón se rechaza H_0 y se acepta H_1 .

El análisis estadístico utilizado reveló lo siguiente al comparar cada uno de los perfiles de los tiempos de parálisis y muerte de cada concentración de las soluciones de la planta en estudio frente a los patrones de referencia “piperazina al 20%” y “albendazol al 2%.” (VER ANEXO 15)

Al comparar el tiempo de parálisis de la solución de *Artemisia absinthium* L (ajenjo) al 0.25% frente a la solución de piperazina al 20%, la t experimental calculada **2,194869457** fue mayor a la t crítica, **2,015048372**; lo que significa que se rechaza la hipótesis nula con el nivel de significación del 0.05. La siguiente concentración estudiada (ajenjo 0.5%) mostró el siguiente comportamiento al ser analizada por el mismo método estadístico. En este caso se pudo determinar que el valor de la t experimental fue menor a la t crítica, aceptándose la hipótesis nula (H_0), con el mismo nivel de significación. Este comportamiento se repitió para las soluciones de *Artemisia absinthium* L (ajenjo) al 1 y 2%, es decir la hipótesis nula fue aceptada. (VER ANEXO 16)



Esto nos indica claramente que efecto de parálisis del ajeno en las concentraciones de 0.5, 1 y 2% son mayores que el efecto del patrón a una concentración de 20%.

Al comparar el tiempo de muerte de la solución de *Artemisia absinthium* L (ajeno) al 0.25% frente a la solución de albendazol al 2%, la t experimental calculada **5,037089179** fue mayor a la t crítica, **1,943180274**; lo que significa que se rechaza la hipótesis nula con el nivel de significación del 0.05. Este comportamiento se repitió para las soluciones de *Artemisia absinthium* L (ajeno) al 0.5, 1 y 2%, es decir la hipótesis alternativa (H1) fue aceptada. Mediante este análisis se evidencia que el efecto vermífuga del ajeno en todas sus concentraciones es superior al del albendazol al 2%. (VER ANEXO 17).

La hipótesis planteada “Las hojas de *Artemisia absinthium* L contienen principios activos, solubles en etanol, que presentan actividad antihelmíntica y vermífuga”, se cumple parcialmente. Los principios activos responsables de las actividades farmacológicas antes mencionadas son solubles en etanol; pero la especie vegetal en estudio ha demostrado ser vermífuga en lugar de vermífuga, hecho revelado por la muerte y no únicamente parálisis de los vermes.



CAPITULO IV

CONCLUSIONES

1. El análisis de aislamiento e identificación cualitativo y cuantitativo de la droga dio como resultado respuestas positivas a los siguientes metabolitos: **aceites esenciales, alcaloides, leucoantocianinas, flavonoides, compuestos fenólicos, triterpenos y/o esteroides, y principios amargos** (entre ellos **tuyona, tuyol e isotuyona**; posibles responsables de la **actividad antihelmíntica**).
2. Mediante la cromatografía en capa fina, se detectó la presencia de **absintina**, con un Rf de **0,375**. Lo que nos confirma la identidad de la planta empleada, *Artemisia absinthium L*.
3. Al determinar la toxicidad (DL50) de *Artemisia absinthium L* por medio del bioensayo de *Artemia salina* el resultado fue de **4641.59ppm**; correspondiendo a una toxicidad nula utilizando el método estadístico de Regresión lineal, describiendo la siguiente ecuación: **$y = 30x - 60$**
4. Al comparar las soluciones de la droga en estudio, ajeno, con la solución de albendazol al 2% (g/100mL), se pudo observar que el efecto antihelmíntico de ésta última aparece en un menor tiempo en relación con las soluciones de diferentes concentraciones de *Artemisia absinthium L* (ajeno).



5. El efecto antihelmíntico de *Artemisia absinthium* L se evaluó en cuatro concentraciones diferentes, llegándose a determinar que posee dicha actividad en todas ellas. Siendo muy intenso el efecto con la dosis del **2%**; encontrándose mejores resultados al ser comparada con los patrones de referencia.
6. Mediante la prueba “t” para dos muestras suponiendo varianzas desiguales, se determinó que el efecto de parálisis de *Artemisia absinthium* (ajenjo) de todas las concentraciones es mayor que el efecto de piperazina a una concentración de 20%.
7. El mismo análisis estadístico empleado, evidenció que el efecto vermícida de *Artemisia absinthium* (ajenjo) en todas sus concentraciones es superior al del albendazol al 2%.



RECOMENDACIONES

1. Por la importancia que reviste el tema de la salud en el sector productivo, recomendamos realizar estudios semejantes utilizando otros helmintos como modelo biológico.
2. Aplicar otras técnicas para la determinación de la DL50.
3. Continuar desarrollando ensayos con diferentes extractos y concentraciones
4. Realizar estudios sobre la actividad antihelmíntica *in vivo* en fase clínica.
5. Realizar estudios de la actividad antihelmíntica empleando el aceite esencial de *Artemisia absinthium* (ajenjo), pues es específicamente en el donde se encuentra el/los principios activos responsables de la actividad farmacológica antes mencionada.
6. Continuar con el estudio de biodisponibilidad para determinar la farmacocinética y farmacodinamia de el/los principios activos responsables de la actividad antihelmíntica de la planta estudiada.



BIBLIOGRAFIA

1. ASTUDILLO, Adelina. *Manual de Prácticas de Farmacognosia*. Universidad de Cuenca. Facultad de Ciencias Químicas. Escuela de Bioquímica y Farmacia. Cuenca. Ecuador.
2. BOOLOOTIAN, Richard; *Zoología: Biblioteca Científica y Tecnológica*; Editorial Limusa, S.A.; Tomo II; Primera Edición; 1989; pag 173-178
3. BOTERO, David. II. RESTREPO, Marcos; *Parasitosis Humanas*; Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas; Cuarta Edición; 2004. pág. 89-145
4. CYTED, Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo. *Manual de Técnicas de Investigación*. Editado por CYTED. 1995.
5. Instituto de Investigaciones Fármaco-Bioquímicas, (FCFB-UMSA), *Manual de Artemia salina*, No 003IIFB, jul-1998, Argentina.
6. JAWEST, Ernest. II. MELNICK, Joseph. III. ADELBERG, Edgard; *Microbiología Médica de Jawest, Melnick y Adelberg*; Editorial El Manual Moderno; Decimoséptima Edición; 2002; pag.736
7. LITTER, Manuel. *Compendio de Farmacología*. Editorial El Ateneo. Quinta Edición. Pág 827, 832-833



8. MARTINEZ, A., et al., *Manual de Prácticas de Laboratorio de Farmacognosia y fotoquímica*. Universidad de Antioquia. Facultad de Química y Farmacia. Departamento de Farmacia. Medellín. Colombia. Pág. 59-65
9. SCHNEIDER, Carlos; *Vademécum Farmacológico Ecuatoriano*; Ediciones Lexus; 2004. Pág 129
10. I. ACUÑA, Ana. II. CALEGARI, Luis. III. CURTO, Sergio. IV. LINDNER, Cristina. V. ROSA, Raquel. VI. SALVATELLA, Roberto. VII. SAVIO, Mariela. VIII. ZANETTA, Elena. Helminthiasis intestinales. Manejo de Geohelminthiasis. 2003. URL disponible en: <http://www.higiene.edu.uy/guielmint.pdf> (fecha de acceso 19 de Abril de 2007)
11. I. ARCE, Miguel. II. AVELLO, Eida. III. CAMACHO, Maria. IV. PEÑA, Fredy. V. SILVEIRA, Enrique. *Actividad antihelmíntica in vitro de extractos de Azadirachta indica A Juss, Momordica charantia L. y Chenopodium (Teloxys) ambrosioides L. Weber.* 2006. URL disponible en : <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n111106.html> (fecha de acceso 15 de abril de 2007)
12. I. BERMUDEZ, Alexis. II. MIRANDA, María. III. VELAZQUEZ, Dilia. *La investigación etnobotánica sobre plantas medicinales: una revisión de sus objetivos y enfoques actuales*. 2005. URL disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1373833> (fecha de acceso 15 de abril de 2007)






13. I. GORRITI, Arilmi. II. JURADO, Bertha. III. LOBATÓN, Margarita. IV. ZÁRATE, Rosa. Estudio farmacognóstico de *Werneria apiculata* y *Werneria marcida* s.f. blake. 1999. URL disponible en: [http://www.Artemia Salina\Estudio Farmacognóstico de Werneria Apiculata y Marcida.htm](http://www.Artemia_Salina\Estudio_Farmacognóstico_de_Werneria_Apiculata_y_Marcida.htm) (fecha de acceso 14 de Mayo de 2007)
14. I. MACEIRA, María. II. DE LA PAZ José. *Ausencia de efecto antihelmíntico de una decocción de semillas de Carica papaya Linn.* URL disponible en: bvs.sld.cu/revistas/far/vol36_s_02/F%20Producciones%20Plantas%20y%20Prod.%20Natya.pdf (fecha de acceso 14 de abril de 2007)
15. RIVAS, Concha. *Anatomía y fisiología de la Lombriz Roja.* URL disponible en: <http://www.compostadores.com/v3/castellano/articulos/detalles1.asp?ArticulosID=33> (fecha de acceso 22 de Mayo de 2007)
16. Ajenjo. URL disponible en: <http://www.geocities.com/FashionAvenue/2811/fichas/ajenjo.html> (fecha de acceso 16 de abril de 2007)
17. Ajenjo mayor URL disponible en: [http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/voDocumentos/BF0ED8889267BF7FC1256B670057FB4F/\\$File/AJENJO.htm](http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/voDocumentos/BF0ED8889267BF7FC1256B670057FB4F/$File/AJENJO.htm) (fecha de acceso 16 de abril de 2007)
18. Albendazol. URL disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a031.htm> - 26k (fecha de acceso 20 abril 2007)



19. Alcaloides. URL disponible en:
[http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/0/4DE2A2030B26B6F0C1256A790048D68C/\\$File/web_alcaloides.htm](http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/0/4DE2A2030B26B6F0C1256A790048D68C/$File/web_alcaloides.htm) (fecha de acceso 13 de junio de 2007)
20. *Artemia salina*. URL disponible en:
http://es.wikipedia.org/wiki/Artemia_salina (fecha de acceso 22 de Mayo de 2007)
21. *Artemisia absinthium*. URL disponible en:
<http://www.alfabeta.net/fitoterapia/fito-ajenjo.xtp>. 2007 (fecha de acceso 16 de abril de 2007)
22. *Artemisia abstinthium*. URL disponible en:
http://psicodioscorides.com/p_11.htm (fecha de acceso 16 de abril de 2007)
23. Antihelmínticos. URL disponible en: <http://canal-h.net/webs/sgonzalez002/Farmaco/ANTIHELMINTICOS.htm> (fecha de acceso 10 de abril de 2007)
24. Cultivo de Lombrices Californianas (PARTE1). URL disponible en: http://www_clubacuaristascba_org-imagenes-notas-lombri01_jpg2.htm (fecha de acceso 02 de Junio de 2007)
25. Ficha técnica piperazina. URL disponible en: <http://www.comex.go.cr/acuerdos/comerciales/centroamerica/integracion/GTR/documentos/insumos%20agropecuarios/fichas%20tecnicas%20de%20farmacos/Ficha%20tecnica%20piperazina.pdf> (fecha de acceso 19 de abril del 2007)



26.  Los Helmintos. URL disponible en: <http://uab-gtip.uab.es/Apuntsmicro/helmintos.pdf>. (fecha de acceso 10 de Abril de 2007)
27.  Piperazine. URL disponible en: http://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Piperazine_structure.svg (fecha de acceso 19 de abril del 2007)
28.  Terpenos. URL disponible en: [http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/vDocumentos/4DE2A2030B26B6F0C1256A790048D68C/\\$File/web_terpenos.htm](http://www.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/general/gp000011.nsf/vDocumentos/4DE2A2030B26B6F0C1256A790048D68C/$File/web_terpenos.htm) (fecha de acceso 13 de junio de 2007)



ANEXOS

ANEXO 1

SECADO DE LA PLANTA







ANEXO 2

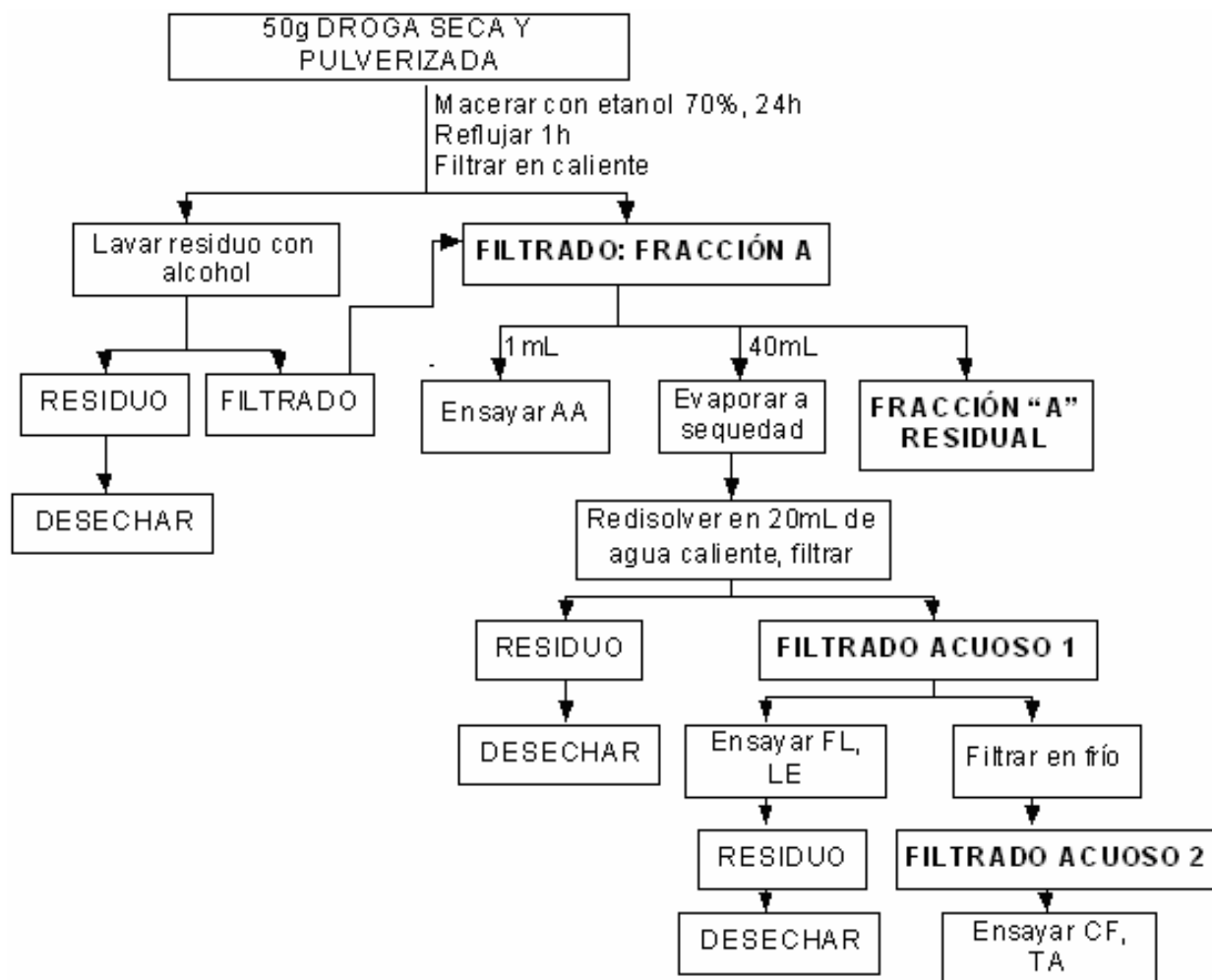
PREPARACIÓN DEL EXTRACTO ALCOHÓLICO

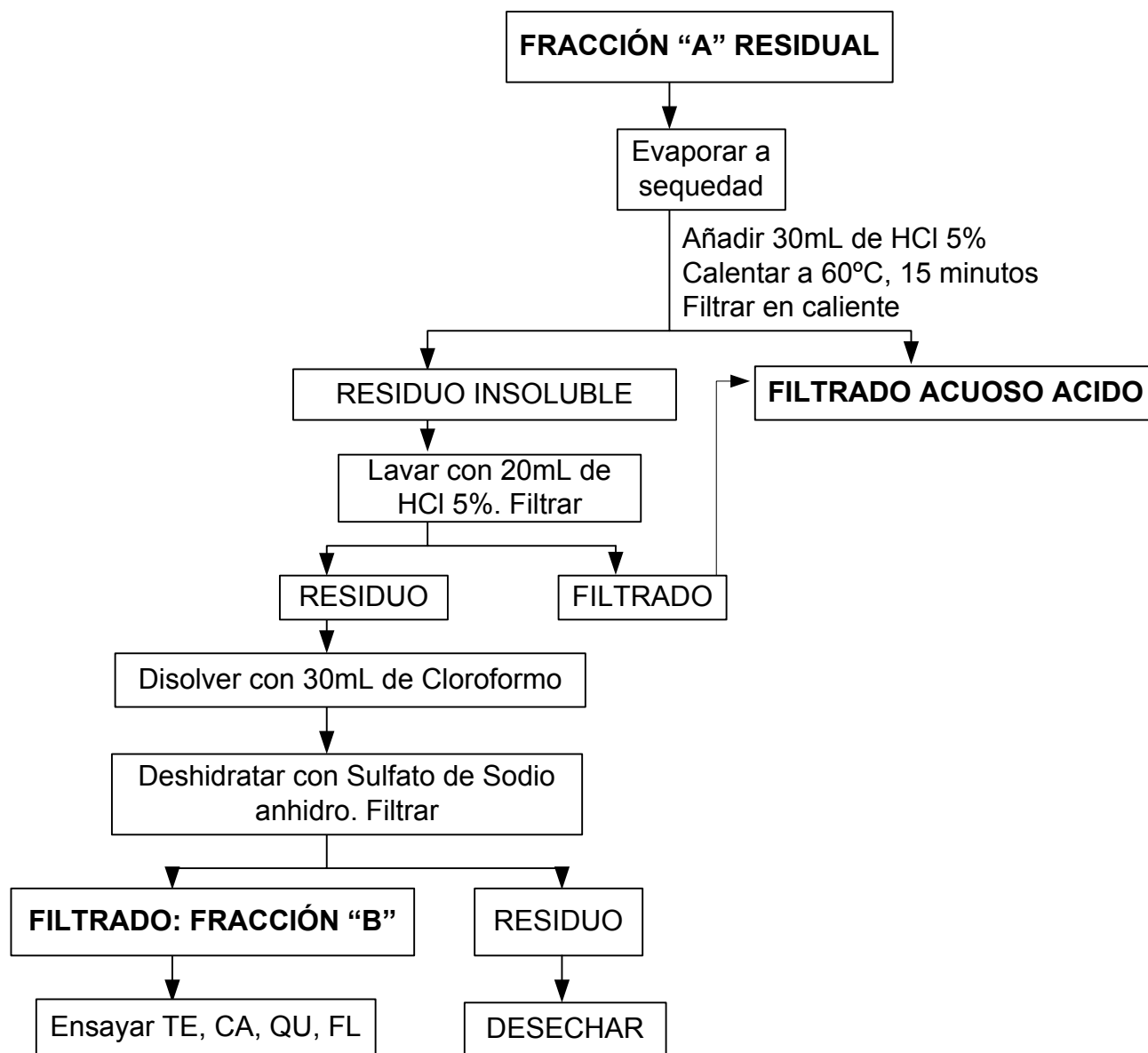


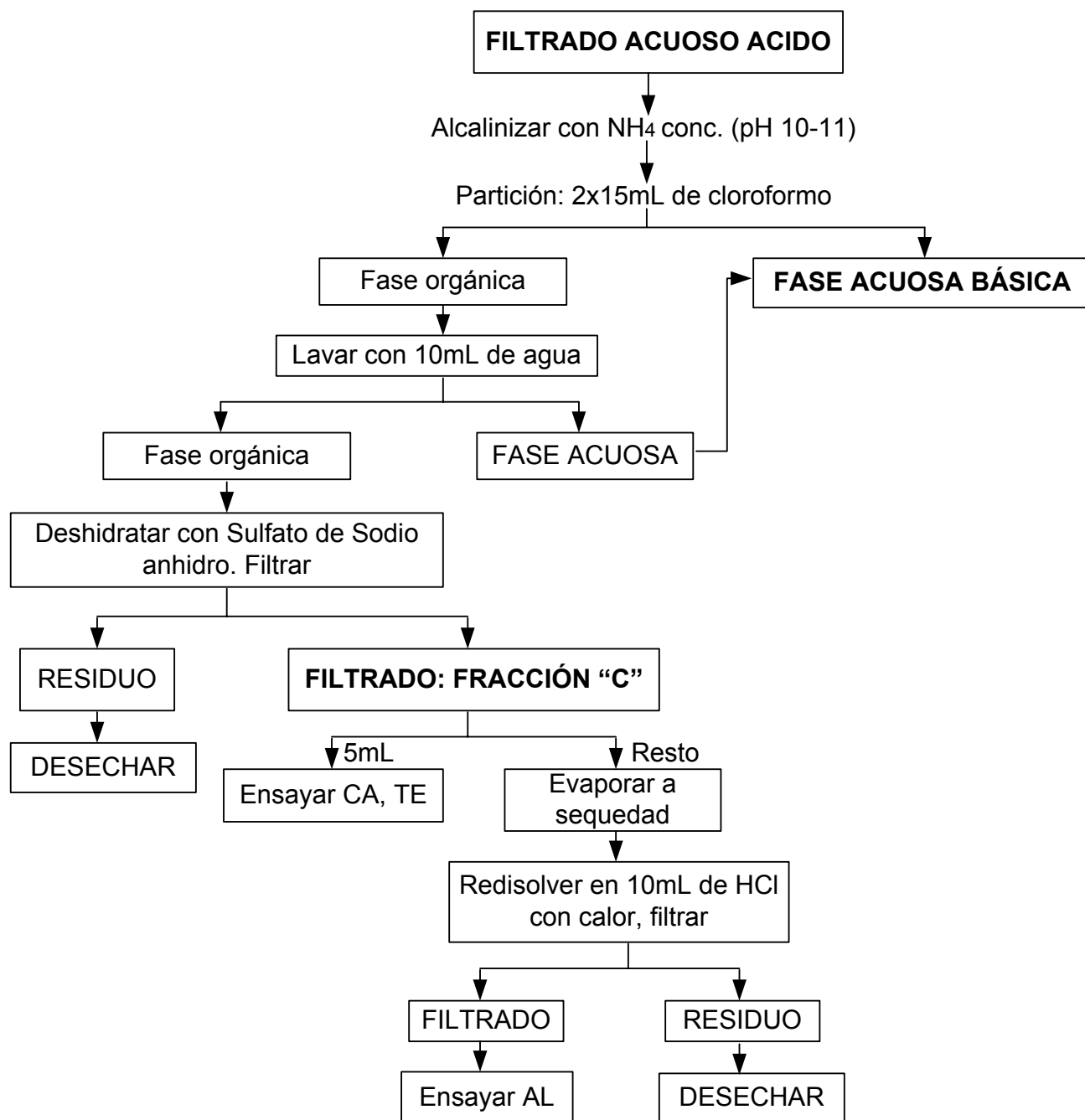


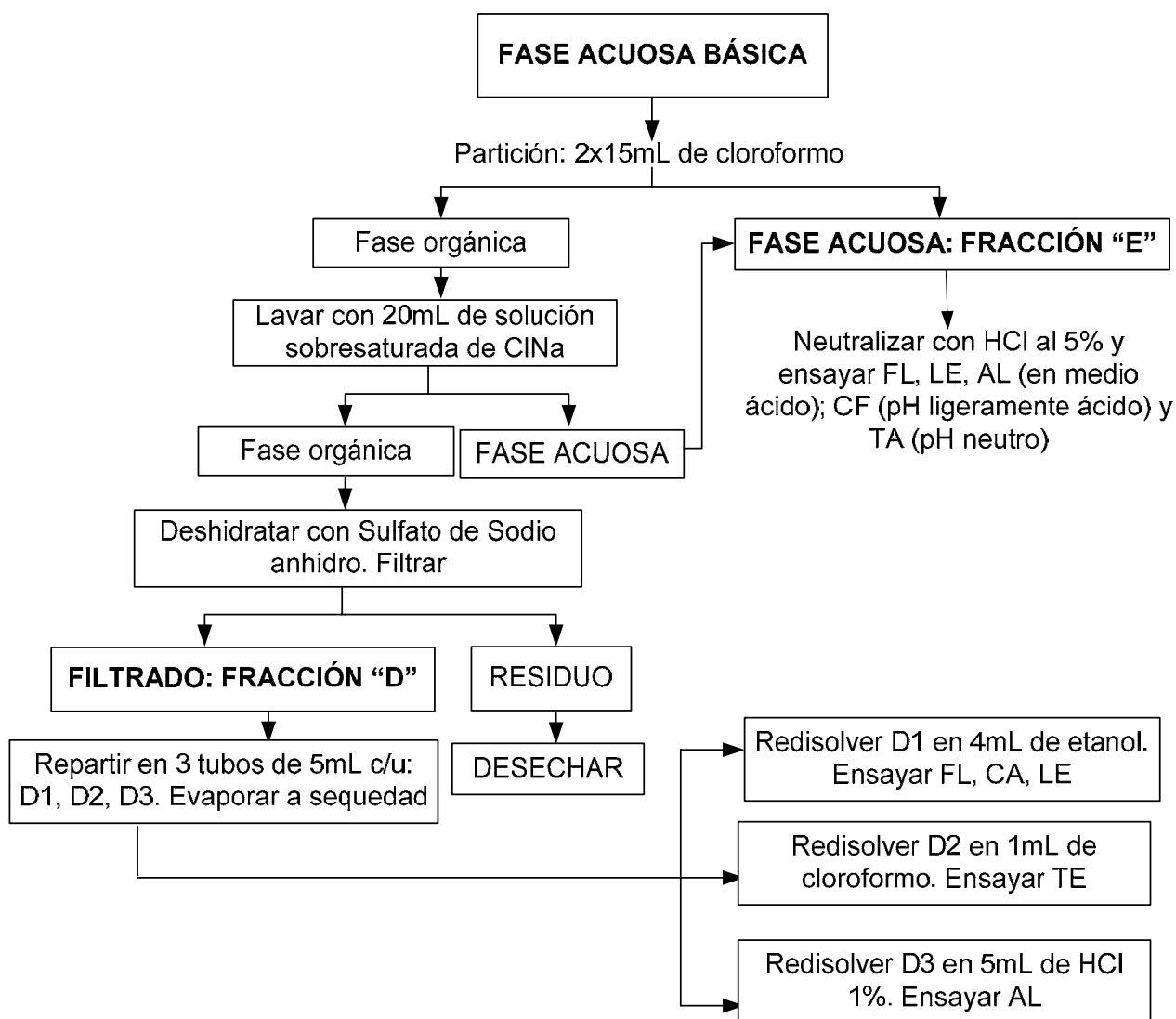
ANEXO 3

MARCHA FITOQUÍMICA











ANEXO 4

LAVADO DE LAS LOMBRICES





ANEXO 5

PREPARACIÓN DE LA TINTURA AL 10%





ANEXO 6

RECONOCIMIENTO DE *Artemisia absinthium* L POR CROMATOGRFÍA EN CAPA FINA





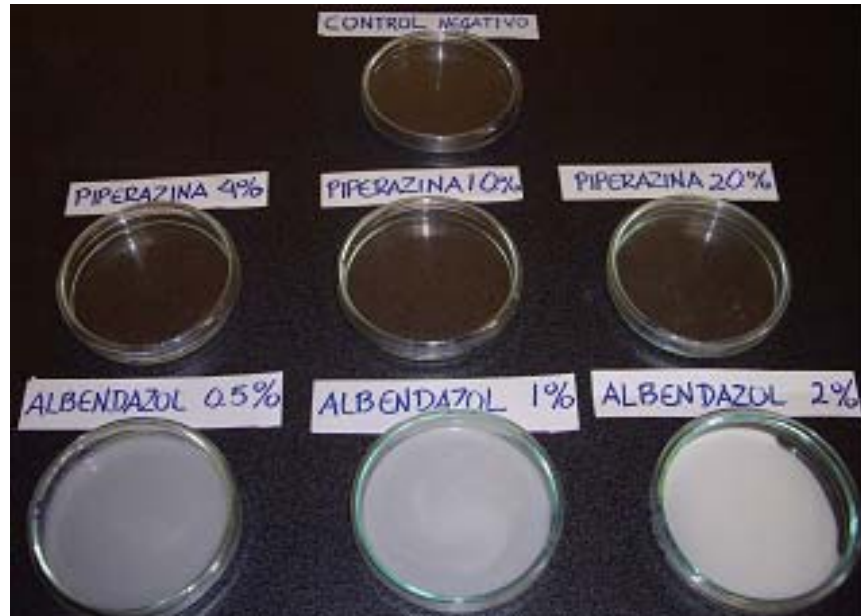
ANEXO 7

PREPARACIÓN DEL EXTRACTO SECO PARA LA DETERMINACIÓN DE LA DL50

Nº tubo	Peso tubo vacío (g)	Peso tubo + extracto evaporado (g)	Peso extracto seco (g)	Volumen (ml)
1	9,1876	9,1895	0.0019	1
2	8,9351	8,9335	0.0016	1
3	9,2005	9,1987	0.0018	1
4	9,1823	9,1804	0.0019	1
		Promedio	0.00018	
		Desviación estándar	0,00014142	



ANEXO 8 CONTROLES





ANEXO 9

ALBENDAZOL





ANEXO 10

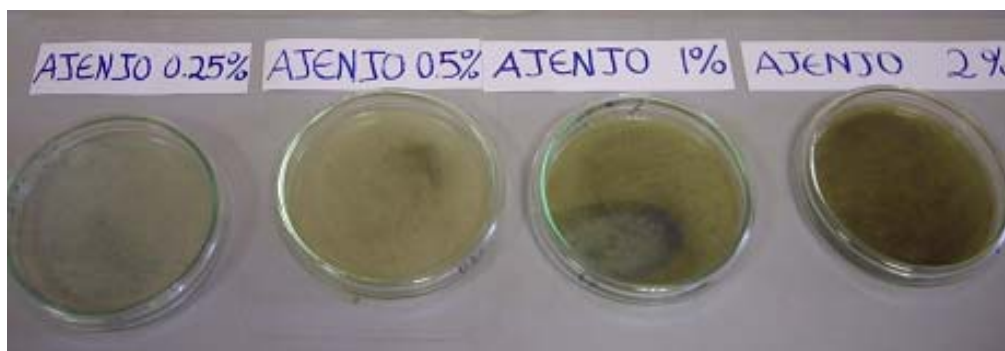
PIPERAZINA





ANEXO 11

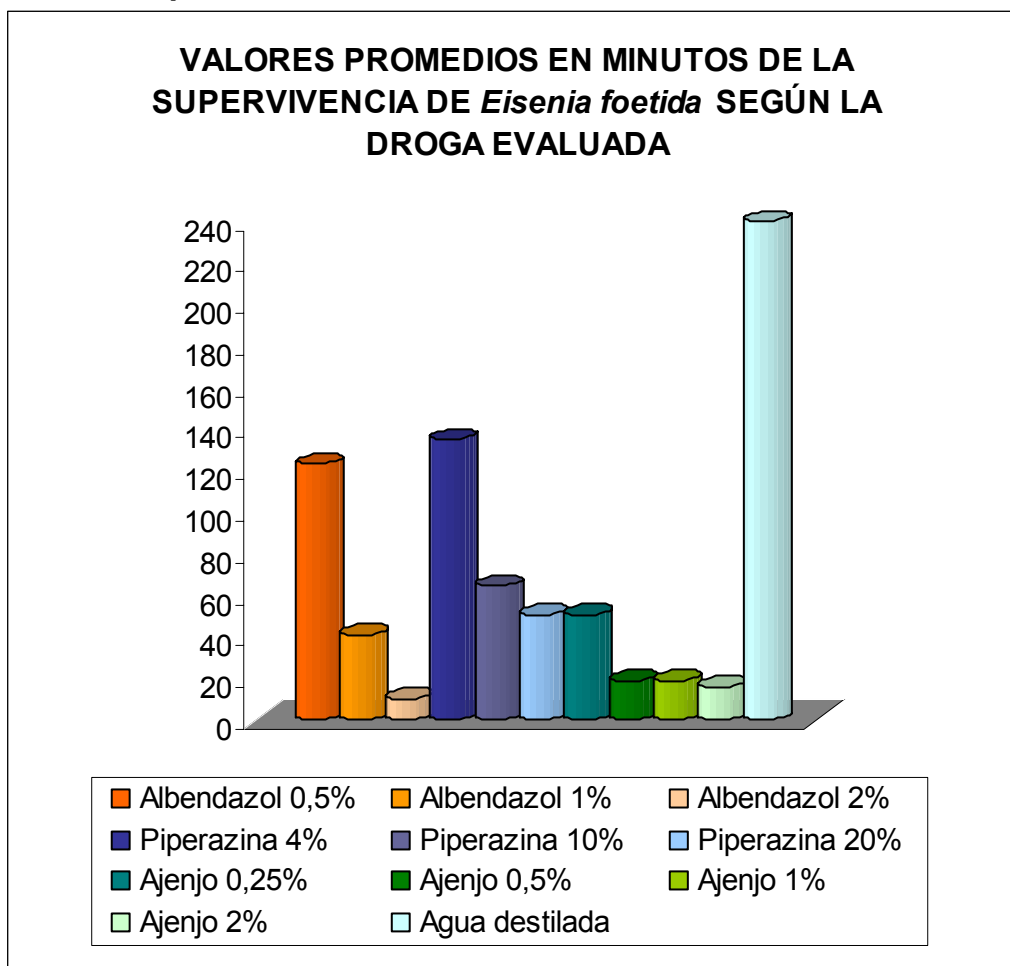
Artemisia absinthium L (AJENJO)





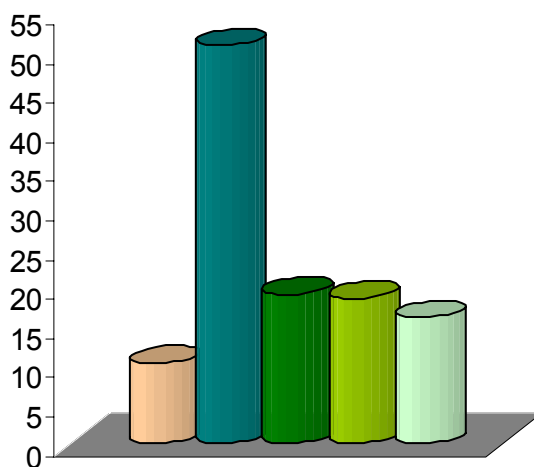
ANEXO 12

COMPARACIÓN DEL EFECTO ANTIHELMÍNTICO DE LAS SOLUCIONES DE *Artemisia absinthium* L (AJENJO) VS PIPERAZINA 20% Y ALBENDAZOL 2%



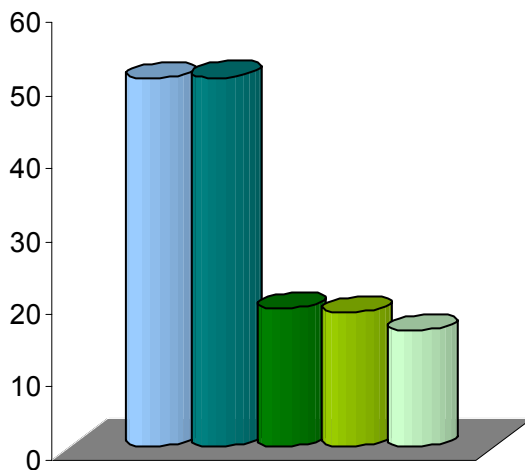


COMPARACION DE ACTIVIDAD ANTIHELMÍNTICA
***Artemisia absinthium* L (AJENJO) VS ALBENDAZOL 2%**



Albendazol 2% Ajeno 0,25% Ajeno 0,5%
Ajeno 1% Ajeno 2%

COMPARACION DE ACTIVIDAD ANTIHELMÍNTICA
***Artemisia absinthium* L (AJENJO) VS PIPERAZINA 20%**

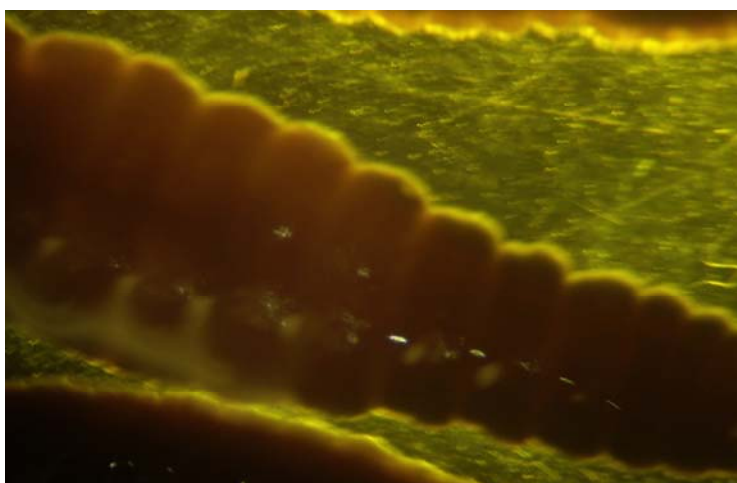


Piperazina 20% Ajeno 0,25% Ajeno 0,5%
Ajeno 1% Ajeno 2%



ANEXO 13

TURGENCIA





**FOTOS TOMADAS POR: FANY GONZÁLEZ Y
VERÓNICA TRELLES**

ANEXO 14

PÉRDIDA DE LA ESTRUCTURA CILÍNDRICA



**FOTOS TOMADAS POR: FANY GONZÁLEZ Y
VERÓNICA TRELLES**



ANEXO 15

TABLAS DE COMPARACIÓN DE TIEMPO DE PARÁLISIS Y MUERTE DE LAS LOMBRICES SOLUCIONES DE *Artemisia absinthium* L (AJENJO) VS PIPERAZINA 20% Y ALBENDAZOL 2% RESPECTIVAMENTE

	<i>Artemisia absinthium</i> L (AJENJO) 0,25%		PIPERAZINA 20%	ALBENDAZOL 2%
LOMBRIZ	TIEMPO PARÁLISIS (min)	TIEMPO MUERTE (min)	TIEMPO PARÁLISIS (min)	TIEMPO MUERTE (min)
1	26	31	24	2
2	26	42	25	5
3	27	48	25	5
4	75	82	27	9
5	77	82	29	9
6	80	82	30	27

	<i>Artemisia absinthium</i> L (AJENJO) 0,5%		PIPERAZINA 20%	ALBENDAZOL 2%
LOMBRIZ	TIEMPO PARÁLISIS (min)	TIEMPO MUERTE (min)	TIEMPO PARÁLISIS (min)	TIEMPO MUERTE (min)



1	19	23	24	2
2	20	23	25	5
3	21	25	25	5
4	21	26	27	9
5	23	26	29	9
6	28	42	30	27

	<i>Artemisia absinthium</i> L (AJENJO) 1%		PIPERAZINA 20%	ALBENDAZOL 2%
LOMBRIZ	TIEMPO PARÁLISIS (min)	TIEMPO MUERTE (min)	TIEMPO PARÁLISIS (min)	TIEMPO MUERTE (min)
1	9	15	24	2
2	11	15	25	5
3	11	15	25	5
4	13	15	27	9
5	19	22	29	9
6	20	22	30	27



	<i>Artemisia absinthium</i> L (AJENJO) 2%		PIPERAZINA 20%	ALBENDAZOL 2%
LOMBRIZ	TIEMPO PARÁLISIS (min)	TIEMPO MUERTE (min)	TIEMPO PARÁLISIS (min)	TIEMPO MUERTE (min)
1	7	11	24	2
2	7	11	25	5
3	10	15	25	5
4	12	15	27	9
5	14	15	29	9
6	18	22	30	27



ANEXO 16

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL EFECTO DE PARÁLISIS PRUEBA “t” PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES

	<i>Artemisia absinthium</i> L (AJENJO) 0,25%	PIPERAZINA 20%
Media	51,83333333	26,66666667
Varianza	782,9666667	5,866666667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	5	
Estadístico t	2,194869457	
P(T≤t) una cola	0,039803348	
Valor crítico de t (una cola)	2,015048372	

	<i>Artemisia absinthium</i> L (AJENJO) 0,5%	PIPERAZINA 20%
Media	22	26,66666667
Varianza	10,4	5,866666667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	9	
Estadístico t	2,834217156	
P(T≤t) una cola	0,009793564	
Valor crítico de t (una cola)	1,833112923	



	<i>Artemisia absinthium</i> L (AJENJO) 1%	PIPERAZINA 20%
Media	13,83333333	26,66666667
Varianza	20,96666667	5,866666667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	8	
Estadístico t	- 6,068450128	
P(T<=t) una cola	0,000149865	
Valor crítico de t (una cola)	1,859548033	

	<i>Artemisia absinthium</i> L (AJENJO) 2%	PIPERAZINA 20%
Media	11,33333333	26,66666667
Varianza	18,26666667	5,866666667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	8	
Estadístico t	- 7,645458696	
P(T<=t) una cola	3,0213E-05	
Valor crítico de t (una cola)	1,859548033	



ANEXO 17

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL EFECTO DE MUERTE

PRUEBA “t” PARA DOS MUESTRAS SUPONIENDO VARIANZAS DESIGUALES

	<i>Artemisia absinthium</i> L (AJENJO) 0,25%	ALBENDAZOL 2%
Media	61,16666667	9,5
Varianza	550,5666667	80,7
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	6	
Estadístico t	5,037089179	
P(T<=t) una cola	0,001181824	
Valor crítico de t (una cola)	1,943180274	

	<i>Artemisia absinthium</i> L (AJENJO) 0,5%	ALBENDAZOL 2%
Media	27,5	9,5
Varianza	52,3	80,7
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	10	
Estadístico t	3,823158557	
P(T<=t) una cola	0,001678091	
Valor crítico de t (una cola)	1,812461102	



	<i>Artemisia absinthium</i> L (AJENJO) 1%	ALBENDAZOL 2%
Media	17,33333333	9,5
Varianza	13,06666667	80,7
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	7	
Estadístico t	1,981517873	
P(T<=t) una cola	0,043992351	
Valor crítico de t (una cola)	1,894578604	

	<i>Artemisia absinthium</i> L (AJENJO) 2%	ALBENDAZOL 2%
Media	14,83333333	9,5
Varianza	16,16666667	80,7
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	7	
Estadístico t	1,927355261	
P(T<=t) una cola	0,11302192	
Valor crítico de t (una cola)	1,894578604	